N° 443

THESE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

pour obtenir

le GRADE de DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Honoré MAZARGUIL

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉNAMINES ET AMINODIÈNES DES PIPÉRAZINES N-MONOSUBSTITUÉES

Soutenue le 18 juin 1971, devant la Commission d'examen

MM. M. LESBRE — Président

A. RISALITI
Professeur à l'Université de TRIESTE

R. JACQUIER
Professeur à l'Université de MONTPELLIER

H. GARDY
Directeur de l'I. G. C.

A. LATTES

Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0019

N° 443

THESE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

pour obtenir

le GRADE de DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Honoré MAZARGUIL

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉNAMINES ET AMINODIÈNES DES PIPÉRAZINES N-MONOSUBSTITUÉES

Soutenue le 18 juin 1971, devant la Commission d'examen

MM. M. LESBRE		Président
	A. RISALITI Professeur à l'Université de TRIESTE	Examinateurs
	R. JACQUIER Professeur à l'Université de MONTPELLIER	
	H. GARDY Directeur de l'I. G. C.	
	A. LATTES	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

SCIENCES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG	Président de l'Université
M. MATHIS	1er Vice-Président
M. MARTIN	2ème Vice-Président

HONORARIAT

M. BLAIZOT	Doyen honoraire
M. CAPDECOMME	Doyen honoraire, Recteur honoraire
M. DELTHEIL	Doyen honoraire, Recteur honoraire, Professeur honoraire
M. DUPOUY	Membre de l'Institut, Doyen honoraire, Directeur Général honoraire du C.N.R.S. , Professeur honoraire
M. DURAND	Doyen honoraire
M. FOUCHE	Professeur honoraire
M. GAUSSENS	Professeur honoraire, Correspondant de l'Institut
M. JACQUES	Professeur honoraire
M. MIGNONAC	Professeur honoraire
M. MORQUIER	Professeur honoraire, Correspondant de l'Institut
M. SECONDAT	Professeur honoraire
M. TEISSIE-SOLIER	Professeur honoraire
M. VANDEL	Professeur honoraire, Membre de l'Institut

PROFESSEURS

M. ESCANDE	Mécanique des Fluides, Membre de l'Institut
M. CASTERAS	Géologie, Correspondant de l'Institut
M. BEDOS	Chimie
M. CAPDECOMME	Minéralogie
M. DUPIN	Radioélectricité
M. NOUVEL	Biologie Générale
M. GALLAIS	Chimie, Correspondant de l'Institut
M. DURAND	Physique
M. FERT	Physique
M. DIEHL	Agronomie
M. LESBRE	Chimie Organique
M. BRUNEL	Physiologie Végétale
M. HURON	Mathématiques Appliquées
M. MARGULIS	Pédologie
M. TRICHE	Chimie Analytique et Spectrographie
M. LEDOUX	Zoologie Appliquée
M. RIVALS	Agriculture
M. PERRIER	Physique
M. MATHIS	Chimie
M. ORLIAC	Géochimie et Minéralogie
M. LAFOURCADE	Physique
M. ANGELIER	Zoologie
Mlle de FERRE	Botanique
M. FARRAN	Minéralogie et Géotechnique
M. LAUDET	Physique Théorique et Calcul Numérique
M. SERFATY	Biologie Animale
M. NOUGARO	Hydraulique Générale et Appliquée
M. LAGASSE	Electrotechnique
M. GARDY	Génie Chimique
M. BLANC	Physique Nucléaire
M. BIREBENT	Electronique Appliquée
M. VOIGT	Chimie Minérale
M. LEREDDE	Botanique
M. LELUBRE	Géologie
M. TROCHAIN	Botanique
M. MASDUPUY	Chimie
M. LALAGUE	Mathématiques Générales
M. DESSENS	Physique du Globe, Correspondant de l'Institut
M. BOUIGUE	Astronomie
M. COUCHET	Physique
M. LEJEUNE	Chimie
M. LASCOMBES	Botanique
M. ASSELINEAU	Chimie Biologique
M. MAURET	Chimie Systématique
M. AGID	Physiologie
M. MONTANT	Cryptogamie
M. GAUTIER	Physique
M. CRUMEYROLLE	Mathématiques
M. GOURINARD	Géologie
M. PULOU	Minéralogie
M. CAMBOU	Physique Spatiale
M. MIQUEL	Chimie
M. LACOSTE	Electrotechnique
M. THIBAULT	Mécanique Rationnelle et Appliquée
M. MONTEL	Chimie Physique et Electrochimie
M. MASCART	Mathématiques
M. MEDIONI	Psychophysiologie
M. THIRRIOT	Hydrodynamique E N S E I H T
M. BRENON	Géologie
M. LAFON	Calcul Différentiel et Intégral
M. RAYNAUD P.	Physiologie Animale
M. ZALTA	Chimie Biologique
M. SEVELY	Electrotechnique
M. POMMIEZ	Mathématiques
M. REY	Biologie Végétale
M. COULOMB	Physique
M. TRINQUIER	Physique
M. MARONI	Chimie
M. BEETSCHEN	Biologie Générale
M. GRUAT	Mécanique des Fluides (Hydraulique)
M. DERACHE	Physiologie Animale

PROFESSEURS ASSOCIES

M. MANSOUR	
M. SAKUMA	
M. PARKS	

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HAMANT	Botanique
Mme BRUNEL	Physiologie Végétale
Mlle BERDUCOU	Physiologie Végétale
M. PICCA	Physique
M. MERIC	Mathématiques Appliquées
Mme LECAL	Zoologie
M. BUGAREL	Génie Chimique
M. MIROUSE	Géologie
M. PILOD	Physique
M. LARROQUE	Physique
M. BARRANS	Chimie
Mme LAFON	Mathématiques
Mlle LAPEYRE	Mathématiques - Informatique
M. DAT	Mécanique des Fluides

M. JEANNIN	Chimie Minérale
M. BERTRAND	Chimie
M. SATGE	Chimie Organique
M. DESQ	Mathématiques
M. MAHENC	Chimie
M. LATTES	Chimie
M. ROCARD	Electronique
M. DEGEILH	Physique
M. FALLOT	Biologie Végétale (Viticulture et Arboriculture)
M. POILBLANC	Chimie
M. TOUZE	Physiologie Végétale
M. FRASNAY	Mathématiques
M. CASSAGNAU	Zoologie
M. GUERIN	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES

M. BLANCHARD	Mathématiques
M. HOFFMANN	Electronique
M. BITSCH	Zoologie
M. FONTAN	Physique Nucléaire
M. PESCIA	Physique
M. SICARD	Biologie Génétique
M. CAUSSINUS	Mathématiques Appliquées
M. de LOTH	Chimie Physique
M. MARTY	Physique Industrielle
M. BAUDRAS	Chimie Biologique
M. DURAND Ph.	Physique
M. LEFEUVRE	Electronique E.N.S.E.I.H.T.
M. SOUQUET	Géologie
M. SAPORTE	Physique
M. ATTEIA	Mathématiques
M. ENJALBERT	Chimie
M. IMBERT	Psychophysiologie
M. SCHNEIDER	Biologie Cellulaire
M. ANGELINO	Génie Chimique
M. MARTIN	Génie Electrique

M. THENOZ	Génie Civil
M. DABOSI	E.N.S.C.
M. CALVET	Mécanique des Fluides (E.N.S.E.I.H.T
M. PAGANI	Physique
M. CUPPENS	Mathématiques
M. PERENNOU	Informatique
M. REY	Génie Electrique
M. MATHIEU	Chimie Analytique
M. TRANNOY	Physique (E.N.S.E.I.H.T)
M. CASTAGNETTO	Mathématiques (E.N.S.E.I.H.T)
M. CASTAN	Informatique
M. GILOT	Génie Chimique (Institut du Génie Chimique)
M. LANTELME	Chimie Industrielle
M. CALMON	Techniques Agricoles
M. TRUCHASSON	Mécanique
Mlle BARBANCE	Mathématiques
M. VERDIER	Physique
M. GILLY	Génie Mécanique
M. VEDRENNE	Mesures Physiques

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. PUN

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. BEAUFILS	Informatique
M. DARROZES	Mécanique

M. PRADINES	Mathématiques
M. BARTHET	Mathématiques

PERSONNEL DE L'UNIVERSITE AFFECTE A L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE TOULOUSE

PROFESSEURS

M. ROQUES	Chimie Industrielle
M. GRATELOUP	Génie Electrique

M. MASO	Génie Civil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. CASSIGNOL	Génie Electrique

M. COLLETTE	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

M. FAGET	Physique
M. SCHUTTLER	Physique
M. MIRA	Génie Electrique
M. LETURCQ	Génie Electrique

M. SIRIEYS	Génie Civil
M. DURAND G.	Chimie
M. CARRARA	Physique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. BROUSSEAU	Physique

M. LACAZE	Mathématiques

ADMINISTRATION

M. PRINEAU	Secrétaire Général de l'Université

AVANT PROPOS

Les recherches faisant l'objet de ce mémoire ont été effectuées conjointement aux Laboratoires des Composés Azotés Polyfonctionnels de l'U.E.R. de Chimie Organique et au Département de Chimie de l'I.N.S.A. de Toulouse, sous la direction de Monsieur le Professeur A. LATTES.

Je suis particulièrement heureux de lui exprimer ma profonde reconnaissance pour ses si précieux conseils et ses encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon profond attachement. Sa rigueur scientifique, son dévouement restent pour moi un exemple.

Monsieur le Professeur M. LESBRE m'a fait l'honneur de présider le jury de cette Thèse. Qu'il veuille agréer, l'expression de ma respectueuse et vive gratitude.

Je remercie tout spécialement Monsieur le Professeur A. RISALITI qui me fait le très grand honneur de venir de Trieste pour juger mon travail. Je le prie de trouver ici l'expression de ma déférente reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. JACQUIER, dont les travaux ont toujours été un exemple pour notre Laboratoire je tiens à exprimer ma respectueuse reconnaissance, d'avoir accepté de nous faire bénéficier de sa haute compétence pour juger ce travail.

Je remercie bien vivement Monsieur le Professeur H. GARDY d'avoir bien voulu m'honorer de sa présence au Jury. Ayant pu apprécier bien souvent sa bienveillance à mon égard, je lui garde une très grande reconnaissance pour la confiance qu'il m'a témoignée.

A Monsieur Z. WELVART, Directeur de Recherche au C.N.R.S., qui m'a permis d'effectuer un stage fructueux dans le Laboratoire qu'il dirige à Thiais, j'adresse mes très sincères remerciements.

Monsieur J.P. CALMON, Maître de Conférence, a eu l'amabilité de m'initier aux déterminations des pKa par spectroscopie U.V. Je l'en remercie vivement.

Que tous mes camarades de Laboratoire, chercheurs et techniciens, qui m'ont apporté leurs concours trouvent ici le témoignage de ma sincère gratitude. Enfin, à tous mes amis et plus particulièrement à ceux qui m'ont aidé dans la lourde tâche de la réalisation matérielle de ce mémoire, j'adresse un grand merci.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

Première Partie - Etude des énamines de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine

Chapitre I - Synthèse et étude physicochimique des énamines . 3

Chapitre II - Isomérisation d'énamines de méthyl-2 cyclanones 13

Chapitre III - Réactivité des énamines 17

- Action des réactifs électrophiles 17

- Synthèse et étude physicochimique des sulfones cycliques 39

Deuxième Partie - Etude des aminodiènes

Chapitre I - Synthèse et structure des aminodiènes 47

A - Réactions de condensation d'amines secondaires sur quelques cyclopenténones 48

B - Réactions de condensation d'amines secondaires sur l'isophorone 50

Chapitre II - Influence des solvants sur l'isomérisation des aminodiènes 55

I - Exposé des résultats 56

II - Etude des différents facteurs intervenant au cours de l'isomérisation 62

A - Facteurs intrinsèques 62

B - Facteurs extrinsèques 65

III - Mécanisme d'isomérisation 67

Chapitre III - Réactions d'échange hydrogène-deutérium d'énamines et d'aminodiènes 71

I - Deutériation des énamines 72

II - Deutériation des aminodiènes 74

A - Aminocyclopentadiène de la morpholine 74

B - Aminocyclohexadiènes des différentes amines 76

1 - Deutériation par des solvants deutériés 76

2 - Deutériation par CD_3OD dans CCl_4 78

C - Comparaison des résultats obtenus au cours des différents échanges deutériés 80

D - Calcul des charges sur les carbones insaturés pour les différents aminodiènes 83

Partie expérimentale du chapitre III 88

Chapitre IV - Sulfones d'aminodiènes 89

A - Aminocyclopentadiènes de la morpholine 92

B - Aminocyclohexadiènes 93

C - Mécanisme de formation des différentes sulfones 98

Partie expérimentale 101

Chapitre V - Hydrogénation d'aminodiènes 103

- Hydrogénation sélective 103
  - Réduction par le borohydrure de sodium 104
  - Réduction par le borodeutériure de sodium 104
  - Etude physicochimique 105
  - Partie expérimentale 107
- Hydrogénation totale 111

A - Etude analytique des produits bruts d'hydrogénation totale des aminocyclopentadiènes et des aminocyclopentènes 112

B - Analyse des produits d'hydrogénation totale des aminocyclohexadiènes et aminocyclohexènes 115

C - Mécanisme de l'hydrogénation 120

Partie expérimentale 123

Troisième Partie - Analyse conformationnelle des pipérazines préparées. Application à l'étude de la nucléophilie relative des énamines et des amines tertiaires

Chapitre I - Synthèse de pipérazines N,N'-disubstituées dissymétriques et de pipérazines N-monosubstituées 125

1 - Hydrogénation des énamines 125

2 - Autres méthodes de synthèse 129

Chapitre II - Analyse conformationnelle des pipérazines préparées 134

1 - Mise au point concernant l'analyse conformationnelle des pipérazines et autres hétérocycles azotés 134

2 - Pipérazines N,N'-disubstituées 137

3 - Pipérazines N-monosubstituées 141
4 - Pipérazines N-arylées 144
5 - Enamines des N-méthyl et N-phényl pipérazines 146
6 - Etude des aminodiènes 147
7 - Conclusions du chapitre II 148

Chapitre III - Application de l'analyse conformationnelle à l'étude de la nucléophilie relative des énamines . 149
A - Constantes d'acidité des pipérazines préparées 149
B - Quaternisation des pipérazines 154
Généralités
1 - Monoquaternisation des pipérazines 155
2 - Diquaternisation des pipérazines 160
3 - Quaternisation des énamines 165

- Conclusions du chapitre III 169
- Bibliographie des chapitres II et III 170

CONCLUSION GENERALE 174

INTRODUCTION

Depuis les découvertes désormais classiques de STORK, les énamines ont fait l'objet de nombreux travaux, tant en raison de leur intérêt pratique que de leur intérêt théorique. Une évolution naturelle de la chimie des énamines est l'étude du comportement de ce groupe fonctionnel quand il est placé dans différentes conditions structurales et fonctionnelles.

Dans le cadre général des recherches de notre laboratoire concernant les "composés azotés polyfonctionnels" nous nous sommes plus spécialement proposés de synthétiser des amino-énamines et d'étudier leur réactivité.

A cet effet, nous avons choisi comme molécules modèles des composés hétérocycliques : pipérazines diversement substituées sur l'atome d'azote non engagé dans la fonction énamine. L'avantage de telles substances est qu'elles permettent, à fonction énamine identique, de faire varier les caractères du deuxième centre azoté et donc éventuellement de comparer la basicité ou la nucléophilie relative des différents sites réactionnels. On peut prévoir en effet la possibilité de rassembler sur une même molécule, la fonction énamine et l'amine tertiaire résultant de la réduction de la première, comme par exemple dans le composé suivant :

Les problèmes deviennent plus complexes lorsque l'énamine est déjà elle-même engagée dans une autre fonction. Les aminodiènes constituent actuellement le type de ces substances qui fait l'objet de la majorité des travaux dans ce sens car ils permettent d'augmenter le nombre de centres nucléophiles. Pour vérifier quelques points particuliers et comparer les problèmes plus spécifiques de ce type de dérivés, nous avons également préparé des aminodiènes de pipérazines N-substituées.

Un dernier avantage du modèle choisi est la possibilité d'utiliser l'analyse conformationnelle de l'hétérocycle comme autre critère d'étude de ces

phénomènes. Le grand nombre de produits préparés à partir des énamines et des aminodiènes nous autorisait à envisager une étude complète de certains facteurs conformationnels susceptibles, par leurs variations d'un type de molécule à un autre, d'apporter des renseignements quant au caractère nucléophile relatif des différents centres réactionnels.

Dans cet esprit, le plan de notre mémoire sera le suivant :

Dans une *première partie*, nous étudierons la synthèse et les propriétés des énamines de la N-méthyl et N-phényl pipérazine. Nous nous attacherons plus spécialement à décrire les résultats concernant l'action des réactifs électrophiles et l'isomérisation des énamines de cyclanones α-substituées.

Les mêmes réactions vis à vis des aminodiènes seront envisagées dans une *deuxième partie*, ainsi que les réactions d'échange deutérié et celles d'hydrogénation.

Enfin, dans une *troisième partie*, l'analyse conformationnelle des composés hétérocycliques préparés sera abordée et les résultats obtenus comparés à leur réactivité.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DES ENAMINES DE LA N-METHYL ET DE LA N-PHENYL PIPERAZINE

CHAPITRE I

N° 64. — Énamines de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine. I. — Synthèse et étude physico chimique,

par Honoré Mazarguil et Armand Lattes.

(Département de chimie de l'INSAT et Laboratoire de pétroléochimie, Nouvelle Faculté des Sciences, 118, route de Narbonne, 31-Toulouse.)

(Manuscrit reçu le 4.7.68.)

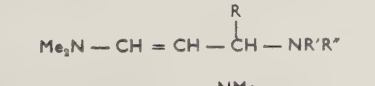
La synthèse et l'étude en spectrographie infrarouge et de RMN d'énamines des N-méthyl et N-phényl pipérazines ont été réalisées Les énamines des cétones cycliques : cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, cyclooctanone et norbornanone, ont été préparées ainsi que celles de l'isobutyraldéhyde. Avec des cétones cyclaniques dissymétriques, la présence de deux isomères a été mise en évidence, ainsi que l'isomérisation thermique de l'isomère le plus substitué en isomère le moins substitué.

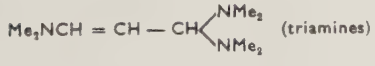
Les énamines dont les molécules comportent deux atomes d'azote ont, à ce jour, donné lieu à un certain nombre de travaux de synthèse et d'étude de réactivité.

De nombreux composés cycliques ont été préparés par Léonard et coll., (1, 2), à l'aide de la méthode générale d'oxydation des amines (ou diamines) tertiaires par l'acétate mercurique (3).

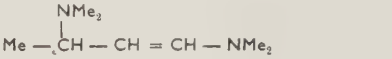
Les ènediamines-1,1 à chaîne ouverte sont connues depuis 1950 (4) mais étudiées surtout depuis 1960 (5, 6). Clémens et coll. (7) ont ainsi pu préparer avec de bons rendements la di(pipéridinyl-1)-1,1 éthylène. Des dérivés analogues ont été synthétisés par Truee et coll. (8) avec la morpholine et la diéthylamine.

Des ènediamines du type





ou



ont été également préparées et étudiées par de nombreux auteurs (9, 10).

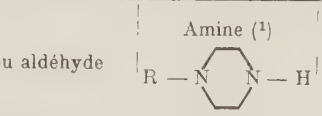
Enfin, en 1966, de nombreuses synthèses d'ènediamines-1,2 à chaîne ouverte, ont été réalisées (11, 12, 13, 14).

Nous nous sommes proposés de synthétiser les énamines de composés hétérocycliques à deux atomes d'azote, ceux-ci étant plus ou moins éloignés dans le cycle. Les résultats que nous rapportons aujourd'hui sont relatifs aux énamines de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine que nous avons préparées dans le but :

1) d'étudier leur réactivité. La présence d'un centre nucléophile supplémentaire laisse prévoir en particulier que la quaternisation posera de nombreux problèmes car en plus de la C alcoylation et de la N quaternisation de l'azote énaminique, il est possible d'obtenir également une quaternisation du 2e azote de la pipérazine. Il est

TABLEAU I

Préparations et constantes physiques des énamines préparées.

Cyclanone ou aldéhyde	Amine (1) 	Énamine n°	Préparation (2)	Rdt % (3)	Eb ou F_{inst} °C	n_D^{25}
Cyclopentanone	A	**1**	*b*	90	114/11	1,511 0
	B	**2**	*b*	85-90	107-108	
Cyclohexanone	A	**3**	*a* ou *b*	88-90	102/2,5	1,510 9
	B	**4**	*a* ou *b*	88	101	
Cycloheptanone	A	**5**	*c*	78	133,5-134/13	1,510 3
	B	**6**	*c*	70	164-166/0,025	
Cyclooctanone	A	**7**	*c*	65	142-143/10	1,514 6
	B	**8**	*c*	63	97	
Méthyl-2 cyclohexanone	A	**9**	*e*	65	87-88/1,9	1,508 4
	B	**10**	*e*	60	165-170/1,5	
Phényl-2 cyclohexanone	A	**11**	*e*	63	135-136/1	(4)
	B	**12**	*e*	55	135-136	
Norbornanone	A	**13**	*d*	44	83-84/2	(5)
	B	**14**	*d*	50	143-144/0,04	(6)
Isobutyraldéhyde	A	**15**	*d*	90-95	74-75/14,5	1,469 7
	B	**16**	*d*	95	120/1,1	1,556 8

(1) R = CH_3 (A); R = C_6H_5 (B).
(2) Voir partie expérimentale.
(3) Les rendements sont calculés à partir de la quantité de cétone ou d'aldéhyde utilisé.
(4) On ne donne pas l'indice de réfraction car ces produits jaunissent au cours de la distillation et se présentent sous forme d'huiles très visqueuses.
(5) Cette énamine est très hydrolysable; ceci se traduit par la présence constante d'une bande C = O de faible intensité en infrarouge.
(6) Ce composé cristallise au cours de la distillation mais son point de fusion varie entre 60 et 70 °C du fait de sa facilité d'hydrolyse.

vraisemblable de plus, que la basicité relative de ces deux centres nucléophiles, fonction des substituants sur les hétéroatomes, jouera un rôle important dans cette réactivité;

2) de connaître les possibilités de synthèses de ces énamines, en particulier :

— leur utilisation pour l'obtention de pipérazines NN′-disubstituées dissymétriques;
— la préparation de pipérazines N monosubstituées à partir d'énamines de la N-phényl pipérazine;

3) de réaliser l'étude conformationnelle des différents hétérocycles préparés.

Ce premier mémoire expose le début de ce travail. Nos recherches nous ont conduit à préparer les énamines des cétones cycliques suivantes : cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, cyclooctanone, méthyl-2 cyclohexanone, phényl-2 cyclohexanone, norbornanone, et de l'isobutyraldéhyde.

Le tableau I montre que le rendement en énamine, pour une cétone ou un aldéhyde donné, est pratiquement indépendant de la nature de la pipérazine; les faibles différences sont dues à la formation plus ou moins abondantes de goudrons au cours de la distillation. D'autre part, on peut remarquer que le rendement diminue quand augmente la taille du cycle de la cétone; il en est de même avec les cétones méthyl-2 ou phényl-2 substituées.

D'une façon générale, ces rendements sont comparables à ceux des énamines obtenues par condensation de la pyrrolidine, de la morpholine ou de la pipéridine avec des cétones identiques (15, 16).

A. — **Spectrographie infrarouge.**

L'étude des spectres infrarouges (tableau II) nous amène à faire trois remarques principales :

1) *Évolution de la fréquence* C = C *en fonction de la dimension et donc de la tension du cycle.*

Cette évolution est en accord avec les résultats rapportés dans la littérature pour les cyclènes correspondants (17) : la fréquence diminue quand la tension du cycle augmente. Les énamines de la cyclopentanone absorbent à 1 633 cm^{-1} tandis que les énamines obtenues avec la norbornanone, n° **13** et **14**, absorbent à environ 1 603 cm^{-1} (*). Cet abaissement de la fréquence C = C est dû à la tension considérable du cycle norbornène, ce qui se traduit de plus par une fréquence élevée de la vibration d'élongation de la liaison carbone hydrogène du carbone oléfinique (3 079 cm^{-1}) alors que la même bande se situe à environ 3 060 cm^{-1}, seulement pour les cycles à 6, 7, 8 chaînons. La bande de faible intensité observée à 1 685 cm^{-1}, ne semble pas devoir être attribuée à la double liaison carbone carbone, comme il l'a été précédemment indiqué (16) car elle se retrouve dans le spectre de la norbornanone. D'autre part, l'hydrogénation catalytique de toutes les énamines étudiées confirme l'attribution de ces bandes C = C.

(*) Nous avons obtenu le même résultat avec l'énamine de la morpholine.

TABLEAU II

Spectres infrarouges des énamines étudiées.

Cétone ou aldéhyde	N-méthyl pipérazine		N-phényl pipérazine	
	$\nu_{C=C}$ [cm^{-1}]	$\nu_{=C-H}$ [cm^{-1}]	$\nu_{C=C}$ [cm^{-1}]	$\nu_{=C-H}$ [cm^{-1}]
Cyclopentanone	1 633	3 070	1 634	3 070
Cyclohexanone	1 645	3 060	1 646	
Cycloheptanone	1 645	3 060	1 646	3 060
Cyclooctanone	1 642	3 059	1 643	3 060
Norbornanone	1 603	3 079	(*)	
Isobutyraldéhyde	1 685		1 685	
Méthyl-2 cyclohexanone	1 644	3 063	1 645	
	1 673		1 674	
Phényl-2 cyclohexanone	1 641		1 636	

(*) Cette bande doit être confondue avec celle du cycle C_6H_5.

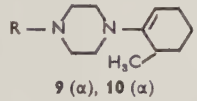
2) *Évolution de l'intensité des bandes en fonction de la dimension du cycle.*

Les plus intenses sont celles obtenues pour les énamines de la cyclopentanone et de la norbornanone.

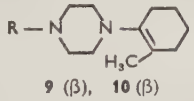
3) *Énamines de cétones 2-substituées.*

a) *Méthyl-2 cyclohexanone.*

Les spectres obtenus à partir des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone présentent deux bandes d'inégale intensité : la plus intense étant celle à 1 645 cm^{-1}. Ceci doit être attribué à la présence de deux énamines isomères :



9 (α), 10 (α)



9 (β), 10 (β)

La bande à 1 645 cm^{-1} est attribuée à l'énamine la moins substituée (forme α) et celle à 1 674 cm^{-1} correspond à l'énamine la plus substituée (forme β). Ceci est en accord avec l'influence de la substitution méthyle sur un carbone oléfinique (17).

Des résultats analogues ont été obtenus récemment par W. D. Gurowitz et coll. (18) avec des énamines de la morpholine et de la pipéridine.

b) *Phényl-2 cyclohexanone.*

Le spectre infrarouge de ces énamines ne révèle que l'existence d'une seule bande légèrement dissymétrique à 1 641 cm^{-1} pour celle de la N-méthyl pipérazine et 1 636 cm^{-1} pour celle de la N-phényl pipérazine.

En infrarouge il n'est pas possible de distinguer les bandes attribuables à chacun des 2 isomères malgré une faible dissymétrie de la bande unique.

B. — Spectrographie de RMN.

Nous nous attacherons exclusivement ici à l'étude du proton vinylique des énamines étudiées.

Les résultats présentés dans les tableaux III et IV nous conduisent à des remarques concernant les trois points particuliers suivants :

— déplacements chimiques;
— constantes de couplage;
— pourcentages des différents isomères des énamines I et II.

TABLEAU III

Spectre de RMN des énamines de cétones non substituées.

Énamines N°	Proton vinylique δ (ppm)	Énamines n°	Proton vinylique δ (ppm)	J(Hz)
1	4,40 (*s*)	**2**	4,50 (*s*)	
3	4,52 (*t*)	**4**	4,62 (*t*)	2,5
5	4,85 (*t*)	**6**	4,91 (*t*)	6,5
7	4,53 (*t*)	**8**	4,59 (*t*)	8
13	4,52 (*d*)	**14**	4,60 (*d*)	2,5
15	5,32 (*m*)	**16**	5,37 (*m*)	1

1° L'étude du tableau III met en évidence une variation du déplacement chimique du proton vinylique en fonction de la cétone et de l'amine utilisées.

a) en fonction de la cétone.

Les protons vinyliques résonnent à des champs plus forts dans les petits cycles que dans les grands cycles; le déplacement chimique est maximum pour les cycles à 7 chaînons.

b) en fonction de l'amine.

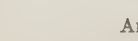
Il semble également que le déplacement varie en fonction de la pipérazine utilisée. Les protons vinyliques correspondant aux énamines de la N-phényl pipérazine résonnent à des champs plus faibles que ceux des énamines de la N-méthyl pipérazine. Comme l'on sait que le déplacement chimique d'un proton est en relation avec la charge électrique portée par l'atome de carbone sur lequel il se trouve et que, par ailleurs, cette dernière est fonction de la conjugaison entre le doublet libre de l'azote et le doublet π, il semble que l'atome d'azote impliqué dans le groupement énamine n'ait pas la même nucléophilie dans les deux amines.

2° La constante de couplage varie également en fonction de la taille du cycle : plus la dimension de ce dernier est grande, plus la constante de couplage est élevée : on observe une évolution analogue dans les cyclènes.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE 1969 N° 1

TABLEAU IV

Spectres de RMN des énamines de cétones 2 substituées et proportions des différents isomères

Amine 	Proton vinylique δ (ppm) R′ = CH_3	Proton vinylique δ (ppm) R′ = Ph	J(Hz)	δ ppm H_b	% des différents isomères R′ = CH_3 I %	R′ = CH_3 II % (**)	R′ = Ph I %	R′ = Ph II % (**)
A	4,62 t	4,90 (t)	3,5	3,57 (m)	45	55	92	8
B	4,71 t	4,99 (t)	3,5	3,58 (m)	51	49	94-91	6 à 9
Morpholine	4,65 t	4,89 (t)	3,5	(*)	56	44	93	7
Pipéridine	4,63 t	4,89 (t)	3,5	3,57 (m)	47	53	89-91	9

Les spectres de RMN sont effectués dans le chloroforme deutérié; référence interne TMS.
s : large singulet.
t : triplet.
d : large doublet.
m : multiplet dû à un couplage longue distance avec les 2 groupements méthyles.
(*) Masqué par un des massifs de la morpholine.
(**) Obtenu par différence : 100 — pourcentage de I.

3° Le tableau IV montre les pourcentages relatifs des différents isomères I et II dans les énamines des cétones 2 substituées.

a) Avec la méthyl-2 cyclohexanone et la morpholine ou la pipéridine, on obtient des résultats en parfait accord avec ceux donnés par Gurowitz (18). Les pourcentages d'isomères I et II dans les énamines pipéraziniques sont voisins de ceux obtenus avec la pipéridine ou la morpholine. Comme Gurowitz, on peut expliquer l'existence de ces deux isomères à l'aide d'arguments stériques (fig. 1).

De façon normale on devrait obtenir l'isomère le plus substitué, II, mais par suite d'interactions stériques, le recouvrement des orbitales des électrons π de la double liaison et du doublet libre de l'azote diminue, réduisant ainsi la stabilité de cet isomère. Dans l'isomère I, R est axial permettant un recouvrement important des orbitales d'où l'existence de cet isomère.

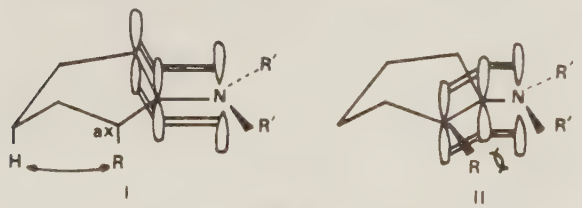


Fig. 1.

b) Le même tableau donne également les résultats obtenus avec la phényl-2 cyclohexanone, On pouvait s'attendre, en raison de la conjugaison, à l'existence de l'isomère le plus substitué, mais l'intégration du proton vinylique sur le spectre de RMN nous montre qu'on obtient surtout l'isomère I. Ceci est probablement dû au fait que les interactions stériques empêchent tout recouvrement des orbitales de la double liaison et du doublet de l'azote, mais aussi toute conjugaison entre le doublet π et le noyau benzénique. L'isomère II, s'il existe, sera donc très défavorisé.

Ce résultat est analogue à celui obtenu avec la phényl-2 cyclohexanone et la pyrrolidine où l'on n'obtient qu'un seul isomère : le moins substitué (19).

Étude de la stabilité relative des isomères des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone.

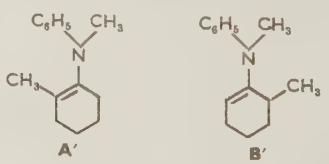
Les mélanges d'énamines I et II de la N-méthyl ou de la N-phényl pipérazine et de la méthyl-2 cyclohexanone abandonnés à l'air pendant dix à quinze jours ne renferment plus qu'un seul isomère. Il en est de même pour les énamines correspondantes de la pipéridine et de la morpholine.

Les spectres infrarouge et de RMN qui permettent cette observation montrent qu'il s'agit dans tous les cas des énamines les plus substituées. On a pu également vérifier que ces isomères ne sont pas hydrolysés à froid.

L'extraction et la recristallisation dans l'éther éthylique nous à permis d'isoler le composé n° **10**β; la structure de ce dernier a été établie par spectrographie infrarouge où on n'observe plus qu'une seule bande à 1 674 cm^{-1}), et par RMN : le signal correspondant au proton vinylique ayant disparu et celui du méthyle étant alors un singulet.

L'étude en infrarouge et en RMN des produits de distillation des isomères II des énamines de la pipéridine et la morpholine a permis de montrer que ces derniers redonnent au cours de la distillation un mélange des deux isomères primitifs avec des pourcentages analogues à ceux obtenus au cours de la préparation.

Un réarrangement thermique du même ordre a été mis en évidence par Risaliti et coll. (20) : le N-morpholino-1 (β-phénylsulfonyléthyl)-2 cyclohexène-1 se transforme partiellement à reflux dans le benzène en N-morpholino-1 (β-phénylsulfonyléthyl)-2 cyclohexène-6. Plus récemment Gurowitz pense avoir obtenu par chauffage l'isomérisation partielle de l'énamine (A′) en énamine (B′).



Une étude du mécanisme de ce réarrangement est en cours.

Partie expérimentale.

Les spectres de RMN ont été effectués sur un Varian A 60, en solution dans la deutérochloroforme (référence interne TMS); les spectres IR (en pastille de KBr pour les solides et en film pour les liquides) grâce à un appareil IR 12 Beckmann.

Préparation des énamines.

La méthode utilisée est celle mise en œuvre par Stork (15). Elle consiste à chauffer un équivalent de cétone avec un faible excès de N-méthyl ou de N-phényl pipérazine : on utilise 70 cm³ environ de solvant pour 1/10 de mole de cétone.

L'appareillage comprend un séparateur d'eau surmonté d'un réfrigérant; on chauffe à reflux jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau soit séparée. Les temps de chauffage et les conditions varient suivant les cétones ou les aldéhydes utilisés. Les solvants sont évaporés à l'évaporateur rotatif sous vide. On a résumé ci-dessous les différentes conditions particulières (voir tableau I).

a) Chauffage à reflux dans le benzène en présence de « pulvéroform K 10 » (cat. de Girdler) pendant 3 à 4 h.

b) Chauffage à reflux dans le benzène, sans catalyseur, pendant 4 à 6 h.

c) On utilise du toluène comme solvant, et des traces d'acide *p*-toluène sulfonique comme catalyseur. La durée du chauffage est d'environ 48 h.

d) On chauffe, à reflux dans du benzène pendant 7 à 8 jours; on peut également utiliser un mélange toluène-benzène (1/3 de toluène) qu'on chauffe à reflux pendant 3 jours; un essai effectué dans le xylène a conduit à la formation importante de goudrons indistillables.

e) On chauffe à reflux dans du toluène pendant 36 h.

Les constantes physiques et les différentes propriétés physicochimiques sont rassemblées dans le tableau I; les rendements sont donnés par rapport à la quantité de cétone ou d'aldéhyde utilisé.

N-méthyl N'-cyclopenténYl-1 pipérazine, **1**.

Analyse $C_{10}H_{18}N_2$:

Calc. % :	C 72,28	H 10,84	N 16,66
Tr. :	72,21	10,90	16,89.

N-phényl N'-cyclopenténYl-1 pipérazine, **2**.

Ce produit est purifié par plusieurs recristallisations dans l'éther éthylique anhydre.

Analyse $C_{15}H_{20}N_2$:

Calc. % :	C 78,84	H 8,77	N 12,32
Tr. :	78,36	8,71	12,62.

N-méthyl N'-cyclohexényl-1 pipérazine, **3**.

Analyse $C_{11}H_{20}N_2$:

Calc. % :	C 73,33	H 11,11	N 15,55
Tr. :	73,19	11,35	15,53.

N-phényl N'-cyclohexényl-1 pipérazine, **4**.

Recristallisée dans l'éther éthylique anhydre.

Analyse $C_{16}H_{22}N_2$:

Calc. % :	C 79,33	H 9,09	N 11,57
Tr. :	79,25	9,13	11,72.

N-méthyl N'-cycloheptényl-1 pipérazine, **5**.

Analyse $C_{12}H_{22}N_2$:

Calc. % :	C 74,22	H 11,34	N 14,43
Tr. :	74,32	11,34	14,65.

N-phényl N'-cycloheptényl-1 pipérazine, **6**.

Ce composé cristallise après avoir été distillé.

Analyse $C_{17}H_{24}N_2$:

Calc. % :	C 79,68	H 9,37	N 10,93
Tr. :	78,86	9,46	11,23.

Analyse $C_{13}H_{24}N_2$:

Calc. % :	C 75,00	H 11,53	N 13,46.
Tr. :	75,15	11,41	13,61.

N-phényl N'-cyclooctényl-1 pipérazine, **8**.

Purifiée par recristallisation dans l'éther éthylique anhydre.

Analyse $C_{18}H_{26}N_2$:

Calc. % :	C 80,00	H 9,62	N 10,37
Tr. :	80,21	9,61	10,47.

N-méthyl N'-(méthyl-6 cyclohexényl-1) pipérazine, **9α**
N-méthyl N'-(méthyl-2 cyclohexényl-1) pipérazine, **9β**.

L'existence de l'isomère **9α** est confirmé par la présence sur le spectre de RMN d'un doublet à $\delta = 1{,}03$ ppm correspondant au groupement méthyle en 6 ($J = 7$ Hz), son intensité est proportionnelle à celle du proton vinylique. Pour l'isomère **9β**, le méthyle en 2 apparaît comme un singulet à 1,67 ppm.

Analyse (mélange des deux isomères) $C_{12}H_{22}N_2$:

Calc. % :	C 74,22	H 11,34	N 14,43
Tr. :	74,03	11,57	14,28.

N-phényl N'-(méthyl-6 cyclohexényl-1) pipérazine, **10α**
N-phényl N'-(méthyl-2 cyclohexényl-1) pipérazine, **10β**.

Le doublet du méthyle en 6 dans l'isomère **10α** est centré à $\delta = 1{,}05$ ppm ($J = 7$ Hz) et son intensité est proportionnelle à celle du proton vinylique.

L'isomère **10β** est caractérisé par la présence d'un singulet à $\delta = 1{,}73$ ppm correspondant au méthyle en 2 : cet isomère a pu être isolé à l'état pur (P = 86 °C).

Analyse (mélange des deux isomères) $C_{17}H_{24}N_2$:

Calc. % :	C 79,68	H 9,37	N 10,93
Tr. :	79,62	9,60	10,77.

Analyse **10β** pur $C_{17}H_{24}N_2$:

Calc. % :	C 79,68	H 9,37	N 10,93
Tr. :	79,58	9,51	10,70.

N-méthyl N'-(phényl-6 cyclohexényl-1) pipérazine, **11**.

Analyse $C_{17}H_{24}N_4$:

Calc. % :	C 79,68	H 9,37	N 10,73.
Tr. :	79,50	9,25	10,73.

N-phényl N'-(phényl-6 cyclohexényl-1) pipérazine, **12**.

Cette énamine est recristallisée dans l'éther éthylique anhydre.

Analyse $C_{22}H_{26}N_2$:

Calc. % :	C 83,01	H 8,17	N 8,78
Tr. :	82,38	8,21	8,74

N-méthyl N'-norbornényl-1 pipérazine, **13**.

Analyse $C_{12}H_{20}N_2$:

Calc. % :	C 75,00	H 10,41	N 14,58
Tr. :	74,26	10,58	14,53.

N-phényl N'-norbornényl-1 pipérazine, **14**.

Ce composé cristallise au cours de la distillation; son point de fusion varie entre 60 et 70 °C du fait de sa grande instabilité à l'air.

Analyse $C_{17}H_{22}N_2$:

Calc. % :	C 80,31	H 8,66	N 11,02
Tr. :	79,47	8,56	10,93.

N-méthyl N'-isobutényl-1 pipérazine, **15**.

Les protons vinyliques des énamines **15** et **16** se présentent sous la forme d'un multiplet dû à un couplage longue distance avec les deux méthyles, ces derniers apparaissent sous forme de doublets (J = 1,5 Hz) centrés à $\delta = 1{,}64$ ppm pour l'énamine **15** et à $\delta = 1{,}67$ ppm pour l'énamine **16**.

Analyse $C_9H_{18}N_2$:

Calc. % :	C 70,12	H 11,68	N 18,18
Tr. :	69,66	11,74	18,38.

N-phényl N'-isobutényl-1 pipérazine, **16**.

Analyse $C_{14}H_{20}N_2$:

Calc. % :	C 77,77	H 9,26	N 12,96
Tr. :	77,83	9,53	13,00.

N-phényl-6 cyclohexényl-1 morpholine, **17**.

Préparée selon le mode opératoire (*e*)
Rdt = 67 %, $Eb_{1,5} = 136$ °C.
Spectres RMN (voir tableau IV).

Analyse $C_{16}H_{21}NO$:

Calc. % :	C 79,00	H 8,64	N 5,76
Tr. :	78,37	8,77	5,33.

N-phényl-6 cyclohexényl-1 pipéridine, **18**.

Obtenue en utilisant le mode opératoire (*e*) Rdt = 70 %, $Eb_1 = 125$ °C.
Spectre IR (C = C) 1 640 cm^{-1}.

Analyse $C_{17}H_{23}N$:

Calc. % :	C 84,64	H 9,54	N 5,8
Tr. :	84,35	9,56	5,88.

N-(méthyl-6 cyclohexényl-1) morpholine, **19**α
N-(méthyl-2 cyclohexényl-1) morpholine, **19**β.

Rdt = 80 %; $Eb_{18} = 124$-125 °C; $n_D^{25} = 1{,}499\ 7$.
Litt. (18) : $Eb_{1,5} = 52$ °C, $n_D^{25} = 1{,}500\ 1$.
Spectre IR: (C = C) 1 645 cm^{-1} isomère α, 1 673 cm^{-1} isomère β.
Spectre RMN (voir tableau IV).

N-(méthyl-6 cyclohexényl-1) pipéridine, **20**α.
N-(méthyl-2 cyclohexényl-1) pipéridine, **20**β.

Rdt = 81 %; $Eb_{16} = 113$-5 °C; $n_D^{25} = 1{,}499\ 3$.
Litt. (18) : $Eb_{1,7} = 48$; $n_D^{25} = 1{,}500\ 0$.
Spectre IR: (C = C) 1 640 isomère α, 1 673 isomère β.
Spectre RMN (voir tableau IV).

Bibliographie.

(1) N. J. Leonard, A. S. Hay R. W. Fulmer et V. W. Gash. *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 439.
(2) F. Bohlmann, E. Winterfeldt et G. Boroschewski. *Chem. Ber.*, 1961, **94**, 3174.
(3) N. J. Léonard et F. P. Hanch, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 5279.
(4) M. A. Thorold Rogers, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 3350.
(5) V. Wolf et W. Block, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1960, **637**. 119.
(6) V. Wolf et Korwitz, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1960, **638**, 33.
(7) D. H. Clemens, A. J. Bell et J. L. O'Brien, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 2932.
(8) W. E. Truee et Pyong Nac Son, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, **1**, 71.
(9) Léo Paquette et M. Rosen, *Tetrahedron letters*, 1966, **3**, 311.
(10) H. Bredereck, F. Effenberg, R. Gleiter et K. A. Hirsch, *Ang. Chem.*, 1965, **77**, (22) 1010.
(11) G. Smolinsky et B. I. Feuer, *J. org. Chem.*, 1966, **31**. 1423.
(12) V. Wolf et H. Piater, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1966. **696**, 90.
(13) A. Kirrmann, L. Duhamel et P. Duhamel, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1732.
(14) L. Duhamel, P. Duhamel, H. Malandain et D. Lefevre, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 4642.
(15) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Tessel, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.
(16) G. Cook, Walter. C. Meyer, Kathryn, E. Ungrodt et Richard H. Mueller, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 14.
(17) J. L. Bellamy, *The infrared spectra of complex molécules*. London, Methuen et Co., 1964, p. 37.
(18) William D. Gurowitz et M. A. Joseph, *J. org. Chem.*, 1967, p. 3289.
(19) M. E. Kuehne, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 5400.
(20) A. Risaliti, S. Fatutta et M. Forchiassin, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 1451.

SYNTHESE DE QUELQUES ENAMINES ET DIENAMINES +

Pour compléter notre étude sur l'isomérisation d'énamines de cétones substituées d'une part (voir chapitre VII) et, d'autre part, dans le but d'obtenir ultérieurement des pipérazines symétriques, nous avons été amenés à préparer quelques énamines du type précédent et quelques diénamines symétriques à noyau pipérazinique.

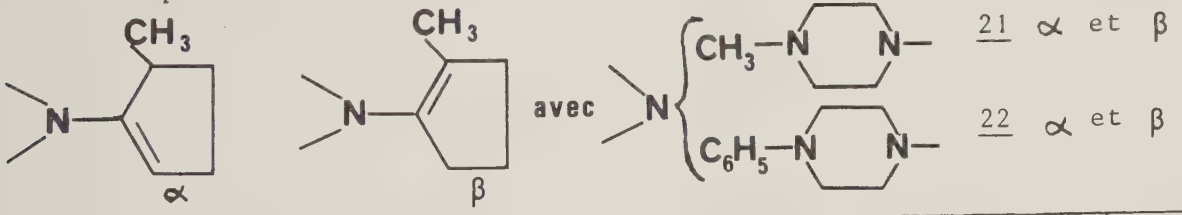
A - Synthèse d'énamines de la méthyl-2 cyclopentanone

Nous avons rassemblé dans le tableau I, les résultats concernant les propriétés spectrographiques des énamines de la méthyl-2 cyclopentanone avec la N-méthyl et la N-phényl pipérazine.

TABLEAU I

Spectrographie infrarouge et de RMN des énamines de la méthyl-2 cyclopentanone .

Proportions des différents isomères α et β



21 α et β

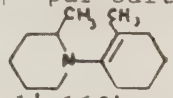
22 α et β

Enamine N°	ν C=C(cm^{-1})		ν =CH (cm^{-1})	α			β	% des deux isomères	
	α	β		δ=CH	δCH_3	J_{CH_3-CH}	$\delta(=C-CH_3)$	α	β
21	1628	1677	3066	4,37	1,05	6,5	1,64	78	22
22	1628,5	1678		4,42	1,04	6,5	1,65	66	34

Les résultats du tableau I montrent que le pourcentage d'isomère α est plus important avec les énamines de la méthyl-2 cyclopentanone qu'avec les énamines correspondantes de la méthyl-2 cyclohexanone (1). Nous avons également montré que pour les énamines de la méthyl-2 cyclopentanone, l'équilibre entre les deux formes est toujours atteint dès la fin de la préparation (3). Ce résultat est attribuable à la planéité du cyclopentène, planéité qui augmente l'interaction

+ Les numéros des produits sont attribués à la suite de ceux des énamines publiées dans la réf. (1).

du méthylène en α et du méthyle en β de l'azote.

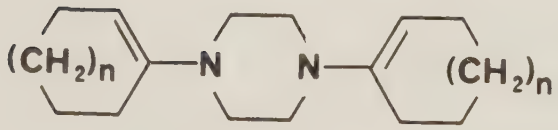
Ce dernier point est d'ailleurs confirmé par la condensation de la méthyl-2 pipéridine et de la méthyl-2 cyclohexanone (+), qui conduit à environ 94% de l'énamine la plus substituée pour seulement 6% de l'isomère le moins substitué. Ceci met encore en évidence une absence de conjugaison entre le doublet libre et le doublet π par suite d'interactions stériques importantes entre les deux méthyles  . Dans ces conditions, tout se passe comme si l'on devait obtenir l'oléfine seule indépendamment de la présence de la fonction amine. En effet, par déshydratation catalytique du méthyl-2 cyclohexanol, on obtient de même 94% d'isomère β et 6% d'isomère α . *La stabilité relative des deux dérivés éthyléniques conditionne donc à elle seule l'orientation de la préparation.*

B - Synthèse de diénamines de la pipérazine

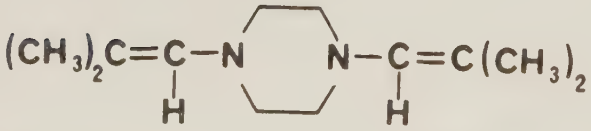
Les propriétés physicochimiques des diénamines préparées sont rapportées dans le tableau II.

TABLEAU II

Propriétés Physicochimiques des diénamines du type :



	Composé n°
n = 0	23
n = 1	24



25

Composé N°	ν C=C cm⁻¹ fondamentale	ν C=C cm⁻¹ 1°-harmonique	ν =C-H cm⁻¹	δ=C-H	J (Hz)	δ-N(CH₂)₄N	F°C inst.	Eb°C	Rdt. %
23	1629	3215	3078	4,45		2,92	104		75
24	1647	3218	3078	4,65	2,5	2,80	121		70
25	1685			5,32	<1	2,60		103 104/13	75

(+) travaux non publiés, en cours d'expérimentation

On doit noter que les valeurs des déplacements chimiques et les valeurs observées pour les fréquences des vibrations d'élongation sont en bon accord avec celles que nous avons rapportées pour les énamines précédentes du même type.

C - Nous avons également été amenés à synthétiser la N-cyclohexyl N'-(cyclohexène-1 yl)pipérazine : 27 ,

dont l'étude de la quaternisation doit nous permettre de distinguer lequel des deux atomes d'azote sera le plus nucléophile, ce qui nous semble un moyen de comparer directement la nucléophilie d'une énamine à celle de l'amine saturée correspondante. Les propriétés physicochimiques de cette substance sont rassemblées dans la partie expérimentale.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les spectres IR et de RMN sont enregistrés dans les conditions habituelles (1) :

- spectres infrarouge : en pastille ou entre lames de NaCl
- spectres de RMN : solvant $CDCl_3$, référence interne TMS, δ en ppm, et J en Hz.

A - Préparation des énamines de la méthyl-2 cyclopentanone

La méthode est celle décrite par G. STORK : le benzène étant utilisé comme solvant, un chauffage de 6 à 10 heures à reflux est suffisant pour une déshydratation complète :

- N-méthyl N'-(méthyl-5 cyclopentène-1 yl) pipérazine 21 α

et - N-méthyl N'-(méthyl-2 cyclopentène-1 yl) pipérazine 21 β

Eb_{19} = 123-124°C ; n_D^{25} = 1,5001 ; Rdt. = 60%

- N-phényl N'-(méthyl-5 cyclopentène-1 yl) pipérazine 22 α

et - N-phényl N'-(méthyl-2 cyclopentène-1 yl) pipérazine 22 β

$Eb_{0,9}$ = 130-131°C ; F°C = 15 à 20°C ; Rdt = 55%

B - Préparation des diénamines de la pipérazine

La méthode utilisée est celle décrite ci-dessus pour les énamines.

C - Préparation de la N-cyclohexyl N'-cyclohexène-1 yl pipérazine 26

La manipulation est conduite en deux étapes : on effectue d'abord la déshydratation azéotropique dans le benzène d'un mélange de 40 g de pipérazine hydratée avec 20 g de cyclohexanone. Après évaporation du solvant, le résidu, en solution dans du dioxanne anhydre, est hydrogéné à la pression atmosphérique sur Pd/C à 10% de Pd.

Le produit obtenu après distillation ($Eb_{2,0}$ = 90°C) est identifié par chromatographie en phase gazeuse, par comparaison avec un échantillon de N-cyclohexyl pipérazine obtenue par élimination basique du phényle (2) : cette dernière méthode constituant une nouvelle voie d'accès aux pipérazines N-monosubstituées.

Dans une deuxième étape, 9 g de N-cyclohexyl pipérazine (0,05 mole) sont condensés avec 8 g de cyclohexanone (0,1 mole) à reflux dans le benzène.

$F_{inst.}$ = 109°C (éther éthylique anhydre) : Rdt. = 60%

IR : (pastille de KBr) : $\nu_{C=C}$ =1645 cm^{-1} ; $\nu_{=C-H}$ = 3060 cm^{-1}

RMN : $\delta_{(=CH)}$ = 4,65 ppm

Les protons pipéraziniques sont répartis en 2 massifs avec 2 maximums situés respectivement à δ = 2,66 ppm et δ = 2,75 ppm.

BIBLIOGRAPHIE du Complément

1) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 319

2) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, C.R. (C), 1968, 267, 724

3) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Tetrahedron Letters, 1971, 15, 975

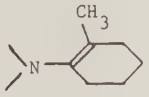
CHAPITRE II

ENAMINES DE LA N-METHYL et N-PHENYL PIPERAZINE
V - ISOMERISATION D'ENAMINES de METHYL-2 CYCLANONES

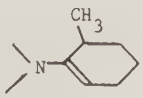
par H. MAZARGUIL et A. LATTES
UER de Chimie Organique - 118, route de Narbonne - 31-TOULOUSE(FRANCE)

(Received in France 18 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

Les énamines de la méthyl-2 cyclohexanone peuvent se présenter sous forme de deux isomères A et B :



(A)



(B)

L'étude des proportions relatives de ces isomères au cours de différentes synthèses ou réactions, a fait l'objet d'un grand nombre de travaux (1,2,3,4,5). Le problème le plus souvent abordé est celui de l'existence d'un équilibre entre les deux formes et, dans cette éventualité, la recherche des limites et des conditions de cet équilibre.

C'est ainsi que, dans le cas de l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone et de la pyrrolidine, le mélange liquide provenant de la préparation directe de cette substance contient 90% d'isomère le moins substitué (3). La faible deutériation de cette énamine observée en C-2 lors de l'hydrolyse par D_2O (6), et les résultats de l'alkylation (7) dans le dioxanne, conduisent à envisager l'existence dans certaines conditions d'un équilibre entre les formes A et B.

Des travaux récents (8) ayant montré d'une part l'absence d'isomérisation entre A et B et, d'autre part, la possibilité d'isoler à l'état pur l'isomère le plus substitué d'une énamine (5), montrent au contraire que dans certains cas il n'existe pas d'équilibration entre les deux formes A et B dans les conditions réactionnelles décrites.

Il faut signaler également que des essais d'isomérisation thermique sur une énamine de la N-méthylaniline (100% d'isomère le plus substitué) ont conduit seulement à 2 à 3% de l'isomère le moins substitué (4), tandis que les énamines correspondantes de la morpholine et de la pipéridine (où la délocalisation de la paire d'électrons vers la double liaison cyclohexanique est plus forte que dans celles de la N-méthyl aniline) redonnent par simple distillation un mélange des deux isomères primitifs (5).

Ces conclusions apparemment opposées nous ont amenés à étudier dans différentes conditions le comportement d'un isomère d'une énamine de la méthyl-2 cyclohexanone que nous avions réussi à isoler (5) : la N-phényl N'-(méthyl-2 cyclohexényl-1) pipérazine (I)

(I) (II)

Résultats expérimentaux

- L'addition d'un acide fort, comme l'acide trifluoroacétique (solution à 1 pour 1000 dans

CCl_4) conduit en 30 mn à la température ordinaire à 56% de l'isomère (II) ; de plus, ces proportions restant sensiblement constantes pendant 24 heures, on peut en conclure que, dans ces conditions, l'équilibre est atteint rapidement.

- Les acides organiques faibles (acide benzoïque) ne modifient pas la vitesse d'isomérisation par rapport à celle du produit pur placé dans des mêmes conditions de température (voir isomérisation thermique).

- En milieu basique la facilité de l'isomérisation est liée à la faiblesse de la base : on l'observe en présence de N-méthyl aniline, N,N-diméthylaniline, cependant qu'aucune isomérisation n'est observée pour le composé (I) chauffé à 100°C pendant 36 h en présence de triéthylamine ou de N-méthyl pipérazine.

- L'isomérisation thermique conduit à partir de (I) pur, à 50% de l'isomère le moins substitué (II) en 2 heures pour une température de 100°C, et seulement 20% en 3 heures pour un chauffage à 80°C.

- L'étude de cette même isomérisation à la température ordinaire dans différents solvants organiques a montré qu'une solution de (I) dans $CDCl_3$ (ε = 4,8) contient 43% de (II) après 4 jours ; dans CCl_4 pur (ε = 2,22) le composé (I) donne en 3 jours 54% de (II). On doit toutefois faire remarquer ici que les énamines réagissent sur CCl_4 en libérant de l'acide chlorhydrique (9). Dans l'acétonitrile (ε = 36-37) on obtient 50% de la forme (II) au bout de 9 jours à 45°C. Mais, fait remarquable, aucune isomérisation n'a été observée dans le méthanol sec même après un mois à 45°C.

Afin de distinguer les facteurs cinétiques et thermodynamiques qui, *dans l'hypothèse d'une équilibration des formes isomères,* pourraient éventuellement intervenir dans le résultat global, nous avons procédé aux essais suivants :

1°) - Nous avons chauffé un mélange des formes : I/II = 78/22 dans les conditions ci-dessous :

SOLVANT	TEMPERATURE	TEMPS	RAPPORT I/II
Et_3N	85°C	25 h	78/22
sans	id.	id.	67/33
CH_3OH	id.	id.	72/28
CH_3OH	45°C	4 jours	78/22

Ces résultats montrent :

a) - que les deux solvants utilisés empêchent l'isomérisation ou du moins la limitent considérablement ;

b) - qu'il ne s'agit pas d'une plus grande stabilisation de (I) car alors (II) devrait s'isomériser en (I);

c) - que les phénomènes observés avec le méthanol traduisent un ralentissement cinétique : l'équilibre ici n'étant pas atteint.

2°) - Nous avons également étudié des solutions méthanoliques de concentrations différentes en énamine (I) que nous avons chauffées à 85°C : les résultats observés dans ces conditions montrent (à la précision des déterminations RMN près) que la dilution ne perturbe que de manière non significative les proportions d'isomères qui restent pratiquement constantes dans le méthanol.

Le composé correspondant de la N-méthyl pipérazine donne les mêmes résultats que ceux indiqués ci-dessus : toutefois, après chauffage pendant 48 h à 120-130°C dans la triéthylamine, on observe 5 à 10% de transposition de la double liaison.

No.15

Cas des énamines de la méthyl-2 cyclopentanone - La condensation de la N-méthyl ou de la N-phényl pipérazine avec la méthyl-2 cyclopentanone conduit respectivement à 78 et 66% de l'isomère le moins substitué.

Les proportions des deux formes de ces deux énamines restent sensiblement constantes même dans une solution acide de tétrachlorure de carbone.

Interprétation des résultats

Les différents résultats rapportés ci-dessus montrent que, lorsqu'il est possible d'isoler un isomère pur, l'isomérisation est rapide si le milieu est fortement acide : par contre elle est d'autant plus défavorisée que le milieu est plus basique. Ceci met bien en évidence l'effet catalytique des ions H^+ et par suite le passage par une forme immonium intermédiaire. Ces derniers résultats sont en parfait accord avec ceux rapportés par F. JOHNSON (10). L'absence d'isomérisation en milieu basique fort, même à chaud, nous conduit à penser à une protonation intermoléculaire (la fixation des protons étant assurée par l'amine utilisée comme solvant lorsqu'on opère en milieu basique).

De plus, les solvants acides de faibles constantes diélectriques ($CDCl_3$, ou la solution de CF_3COOH dans CCl_4), ainsi que les solvants non acides (CH_3CN) de fortes constantes diélectriques, toutes conditions propices au développement des entités chargées, sont favorables à une isomérisation rapide.

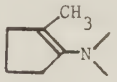
Le méthanol, solvant protique acide, empêche cette isomérisation malgré une constante diélectrique élevée ; ce dernier résultat étant différent de l'isomérisation cis-trans rapportée par J. SAUER (11) et M.E. MUNK (12) où le méthanol semble être un des solvants les plus favorables. Ainsi, dans ce type d'isomérisation, le mode opératoire proposé par W. GUROWITZ (4) pour obtenir rapidement l'équilibre thermodynamique est mis en défaut. L'importance de la forme limite polaire est aussi limitée par les facteurs stéréoélectroniques qui restent prépondérants. Or, tout comme les oléfines simples, l'isomère (I) des énamines décrites ici ne donne pas de réaction avec les sulfènes à froid dans le dioxanne (14). Ceci montre que dans l'isomère (I) la partie oléfinique présente à la température ordinaire, une réactivité indépendante de l'azote : il ne semble pas y avoir de conjugaison entre le doublet libre et les électrons π et donc pas d'activation de la double liaison. L'absence de mésomérie est également démontrée par le fait qu'il n'y a pas d'échange isotopique des protons en C-6 même 24 h après mélange lorsque le spectre est effectué dans le méthanol deutérié : cet échange étant rapide en C-2 et C-6 avec les énamines de cyclanones non substituées en C-2 (14).

Ces facteurs stéréoélectroniques interviennent par ailleurs dans les proportions d'isomères obtenus au cours des préparations :

- si le doublet ne se conjugue pas avec la liaison oléfinique, c'est l'oléfine la plus substituée que l'on obtient (cas des énamines aromatiques (4)).
- lorsque la conjugaison entre le doublet de l'azote et les électrons π est possible (énamine de la pyrrolidine et de la méthyl-2 cyclohexanone) on obtient l'isomère le moins substitué car ici l'encombrement stérique l'emporte.
- Pour les énamines de la méthyl-2 cyclohexanone où l'encombrement stérique a moins d'importance (morpholine, pipéridine, N méthyl et N phényl pipérazine) les deux formes coexistent avec sensiblement des proportions identiques.

Enfin, pour le mélange d'énamines isomères de la méthyl-2 cyclopentanone, on n'observe pas

de variation en milieu acide : ceci peut certainement être attribué au fait que la forme immonium est plus favorisée dans les énamines de cyclopentanones que dans les énamines de cyclohexanones et donc que l'équilibre est plus facilement atteint dès le départ. Cette interprétation est encore confirmée par le fait qu'il ne nous a pas été possible d'isoler un composé de la forme (III) avec la N phényl pipérazine.



(III)

En conclusion, dans le cas d'isomérisation d'énamines de cyclanones, la réaction semble impliquer, tout comme dans celui d'isomérisations cis-trans d'énamines étudiées par J. SAUER (11), la formation de cet immonium dont la vitesse de formation dépend de la géométrie du cycle et de la disponibilité du doublet. La déprotonation de cet immonium conduit à l'une et l'autre des énamines.

Remerciements - Les auteurs remercient très vivement M. Z. WELVART pour ses très utiles et très constructives discussions.

BIBLIOGRAPHIE

1) - G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOVICZ, R. TERRELL, J. amer. Chem.Soc., 85, 207 (1963)

2) - G. STORK, Abstracts of Sixteenth National organic Symposium, June 15-17 (1959) Seattle, Washington, p. 45

3) - W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH, Tetrahedron Letters, 4433 (1965)

4) - W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH, J. Org. Chem., 32, 3289 (1967)

5) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., Fr., 319 (1969)

6) - S.K. MALHOTRA et F. JOHNSON, Tetrahedron Letters 4027 (1965)

7) - N.F. FIRRELL, P.W. HICKMOTT, Chemical communications, 544 (1969)

8) - a) F.P. COLONNA, M. FORCHIASSIN, A. RISALITTI, E. VALENTIN, Tetrahedron Letters, 571,(1970)
b) F.P. COLONNA, M. FORCHIASSIN, G. PITACCO, A. RISALITI et E. VALENTIN, Tetrahedron, 26 5289 (1970)

9) - E. ELKIK, P. VANDESCAL, C.R. 264, 1779 (1967)

10)- F. JOHNSON, International Symposium on enamine chemistry, Salford, 15-16, juillet 1969

11)- J. SAUER et H. PRAHL, Tetrahedron Letters, 2863 (1966)

12)- M.E. MUNK et H.K. KIM, J. Org. Chem., 30, 3705 (1965)

13)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. Fr., 3713 (1969)

14)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. Fr., à paraitre.

CHAPITRE III

REACTIVITE DES ENAMINES

ENAMINES DE LA N-METHYL et N-PHENYL PIPERAZINE

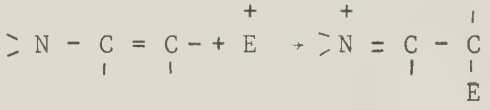
VIII - ACTION DES REACTIFS ELECTROPHILES

par Honoré MAZARGUIL et Armand LATTES
(E.R.A. n° 264, Composés azotés polyfonctionnels, Institut National des Sciences Appliquées et U.E.R. de Chimie Organique, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne - 31 - TOULOUSE)

L'action des réactifs électrophiles sur les énamines de la N-méthyl et N-phényl pipérazine conduit aux dérivés habituels de ce type de réactions. Avec les oléfines électrophiles : formation de cyclobutanes, avec le diester méthylique de l'acide acétylène dicarboxylique : formation de diènes cycliques... Il a pu être montré de plus que l'action de l'isocyanate de phényle se manifeste tout d'abord par la formation du produit substitué en position 6 et que c'est l'isomérisation de celui-ci qui est responsable de la présence ultérieure du produit substitué en 2.

La réactivité des énamines (1) se manifeste en général par la possibilité pour ces substances de donner lieu à deux groupes principaux de réactions :

- les réactions résultant de l'attaque de l'énamine par un réactif électrophile (2) :



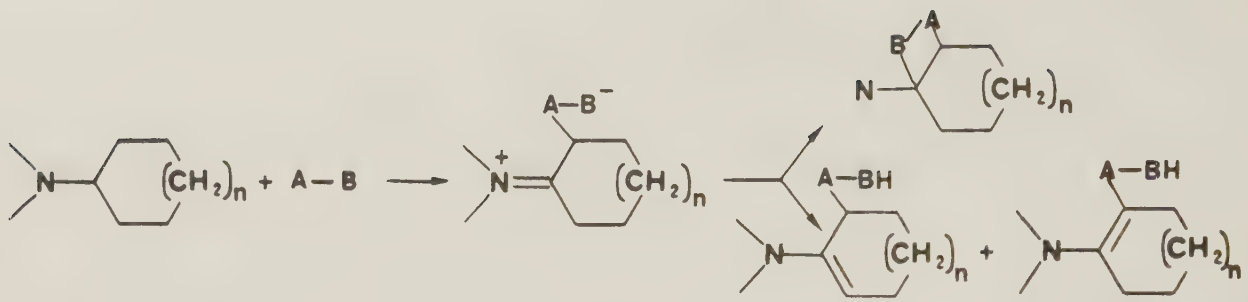
suivie de réarrangement ou d'hydrolyse (3) conduisant au dérivé carbonylé α substitué ;

- les cycloadditions avec des composés insaturés, diènes (4) ou philodiènes, ainsi qu'avec certains dipôles-1,3 (5a, b).

Si le mécanisme de la réaction de Stork (2) est bien connu, deux hypothèses peuvent être envisagées en ce qui concerne les cycloadditions-1,2

- cycloadditions stéréospécifiques par un mécanisme concerté (7 et références citées)
- cycloadditions en deux étapes avec passage par un ion dipôlaire intermédiaire, ce dernier étant susceptible de se réarranger dans le cas des énamines cyclaniques ou β hydrogénées pour donner des composés analogues

à ceux obtenus lors de la C alkylation.



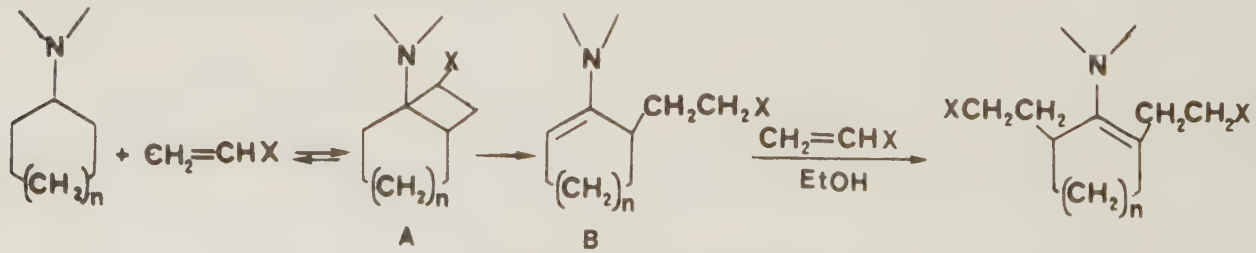
L'étude du comportement d'énamines de composés hétérocycliques à deux atomes d'azote , pipérazine par exemple , vis à vis des réactions classiques des céto énamines cyclaniques, (alkylation ou quaternisation et cycloaddition) devrait nous montrer l'influence du caractère nucléophile du deuxième atome d'azote sur leur réactivité et plus spécialement sur leur alkylation ou leur quaternisation.

La réactivité des aminodiènes de l'isophorone et de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one vis à vis des halogénures d'alkyle (iodure de méthyle par exemple) et des sulfènes sera comparée à celle des cétoénamines correspondantes; ce travail sera effectué dans un autre mémoire.

Action des réactifs électrophiles

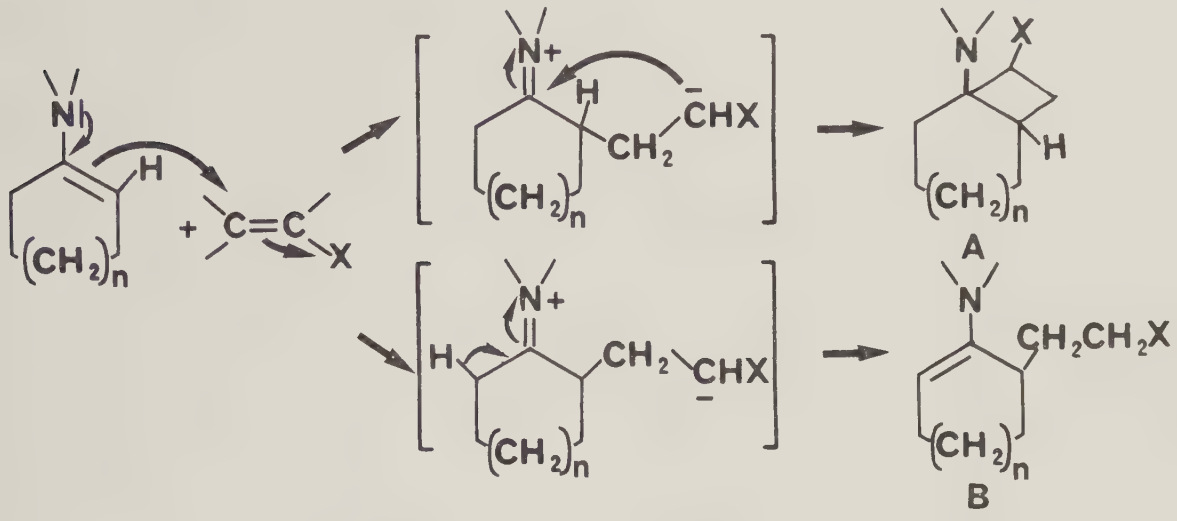
I - OLEFINES ACTIVEES

Ces réactions ont été étudiées tant sur les céto que sur les aldoénamines de différentes amines (15a,b,c). Dans tous les cas les énamines de la pyrrolidine conduisent aux meilleurs rendements. Pour ces réactions la cycloaddition-1,2 semble être en général l'étape initiale (3), conduisant à un petit cycle dont l'ouverture se produit lors de la distillation:



Enamine	n°	n		
	3	1	X	CN
	4	1		COOEt

Le mécanisme le plus probable suppose la formation d'un zwittérion intermédiaire suivie de l'addition de l'anion au groupement >C = N- ce qui conduit aux composés du type A. Les composés du type B se forment soit par ouverture du cyclobutane, soit à partir du zwittérion par migration du proton fléché, dans un état de transition à 6 chaînons :



1 - *Acrylonitrile* - Les énamines pipéraziniques préparées ont permis d'obtenir seulement les produits de monoaddition. Les substances obtenues étant cristallisées, l'absence de tout traitement thermique permet d'isoler exclusivement par cristallisation les produits cycliques A.

2 - *Acrylates* - Ces oléfines réagissent sur les énamines selon le même mécanisme que l'acrylonitrile. Bien que les produits soient difficilement purifiables, l'ensemble des résultats expérimentaux (I.R. et R.M.N.) nous montre que la forme cyclique est pratiquement la seule obtenue lorsque le produit n'est pas distillé, la forme B apparaissant lors de la distillation.

+ Dans un souci d'homogénéité, nous avons conservé pour les énamines les numéros utilisés dans les parties I et II, références (23) et (24).

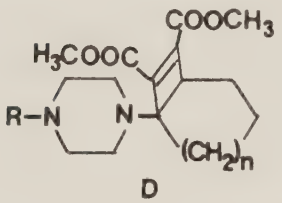
Les résultats que nous avons obtenus tant avec les acrylates qu'avec l'acrylonitrile, sont en accord avec la formation préalable du cycle.

C'est l'ouverture thermique du cyclobutane qui donne naissance à la forme B plutôt que la migration du proton en 6 du zwittérion intermédiaire (15c).

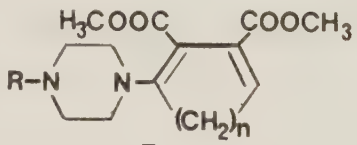
II - ALCYNE:DIESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE ACETYLENE DICARBOXYLIQUE

Ce type de réaction a été très étudié par différents auteurs tant sur les énamines acycliques (7 et références citées) que sur les énamines de cétones cycliques (15c et références citées p.231).

Par addition d'une mole du diester sur une mole d'énamine on peut obtenir essentiellement deux types de composés :



D



E

Structure E

	n=1	n=2	n=3	n=4
$R=CH_3$	31	33	35	37
$R=C_6H_5$	32	34	36	38

- le premier par cycloaddition directe donnant un cyclobutène D
- le second E par réarrangement de D.

Différents auteurs (7, 15 c et références citées) ont montré que le dérivé cyclobuténique formé au premier stade conduit par chauffage à un accroissement de la taille du cycle de départ, excepté dans le cas de la réaction du propiolate de méthyle sur les énamines de la cyclopentanone dont l'ouverture du cycle intermédiaire mène à un produit d'alkylation "type Stork".

L'étude des spectres de RMN, infrarouge et les résultats de l'analyse élémentaire des produits obtenus par réaction de l'ester sur nos différentes énamines montrent que seule une monoaddition est obtenue dans tous les cas. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux I et II. La figure 1 correspondant au produit 35 indique l'aspect général des spectres de RMN de ces composés.

Spectrographie infrarouge

L'examen des résultats rassemblés dans le tableau I nous montre un abaissement de la fréquence des vibrations des doubles liaisons conjuguées avec l'accroissement de la taille du cycle : de 1556 cm^{-1} pour les cycloheptadiène à 1523 cm^{-1} pour les cyclodécadiènes. Cet abaissement de fréquence doit traduire, selon nous, la plus grande conjugaison du système diénique et par conséquent sa

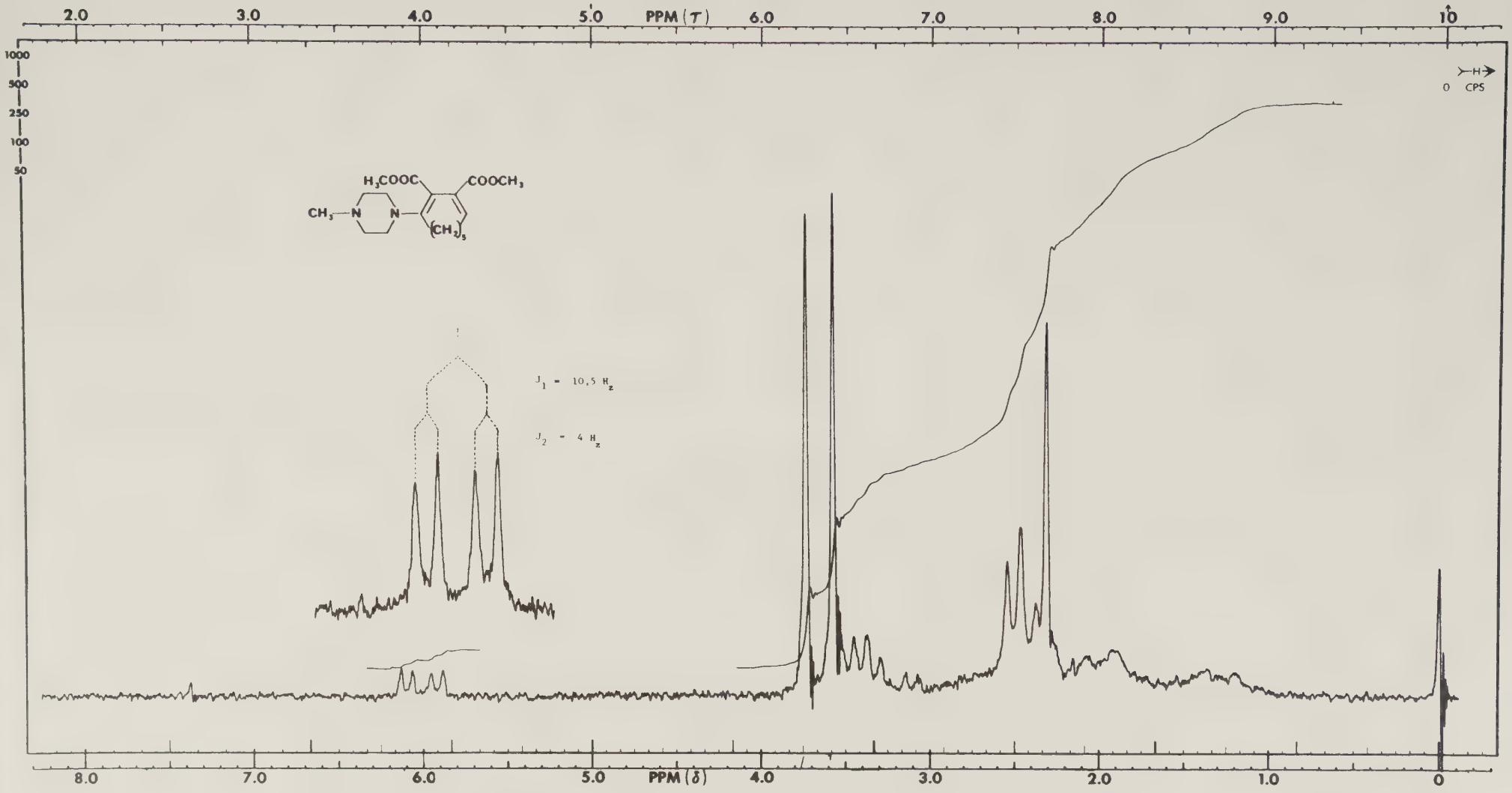


Figure 1

(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

TABLEAU I

SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE DES COMPOSES DICARBOMETHOXY-2,3 DIENES-1,3 CYCLIQUES OBTENUS

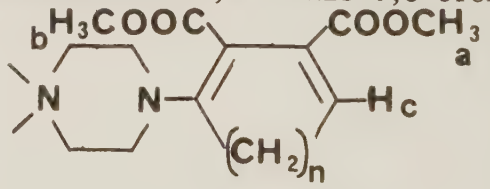
n	Composé n°	ν C=C-C=C-	ν C=O
1	31	1603 - 1556	1688 - 1711
	32	+ - 1556	1688 - 1711
2	33	1618 - 1540	1685 - 1720
	34	1618 - 1540	1685 - 1720
3	35	1616 - 1528	1667 - 1724
	36	1616 - 1528	1670 - 1714
4	37	1615 - 1523	1681 - 1714
	38	1626 - 1523	1680 - 1715

\+ Confondue avec la vibration du phényle

Ces spectres sont effectués en pastille de KBr.

TABLEAU II

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES COMPOSES DICARBOMETHOXY-2,3 DIENES-1,3 CYCLIQUES DE STRUCTURE GENERALE :



n	Composé n°	δ (ppm)		H_c		
		$CH_{3(a)}$	$CH_{3(b)}$	δ(ppm)	J_1(Hz)	J_2(Hz)
1	31	3,74	3,66	6,96	7	7
	32	3,73	3,68	6,96(1)	7	7
2	33	3,71	3,64	6,72	7,5	7,5
	34	3,73	3,68	6,72	7,5	7,5
3	35	3,75	3,60	6,01	10,5	4
	36	3,75	3,60	6,06	11	4
4	37	3,74	3,60	5,82	12	4
	38	3,73	3,61	5,86	11,5	4

Les spectres sont effectués dans $CDCl_3$, référence interne TMS.

1) - Les signaux de ce proton sont masqués par le massif du phényle ;

2) - La réaction du diester acétylénique avec la N-(cyclohexène-1 yl) morpholine a donné des résultats analogues à ceux déjà décrits dans la littérature.

plus grande coplanéité : la forme diénique-1,3,défavorisée par exemple dans les cyclononadiènes (21), est ici stabilisée par la présence des fonctions esters qui doivent se conjuguer également avec le diène . La conjugaison diénique et la tension du cycle sont insuffisantes pour expliquer, à elles seules, l'abaissement de fréquence observée ; un même phénomène s'observe également pour les fréquences de vibrations des C=O de l'ester au moins pour l'une des bandes carbonyles.

Spectrographie de R.M.N.

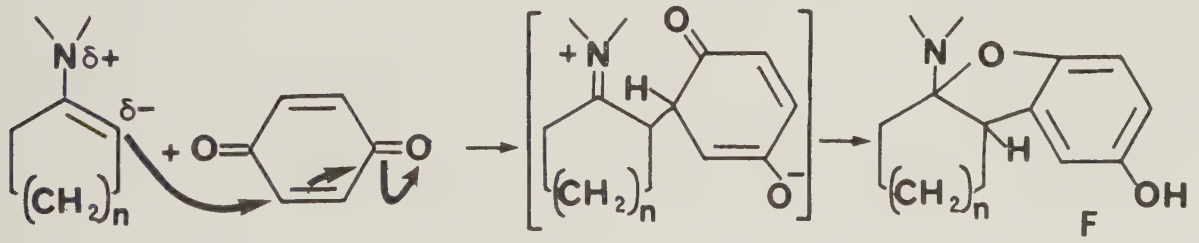
Sur le tableau II, la comparaison des déplacements observés dans les différents cycles pour le proton éthylénique H_c montre que celui-ci se déplace vers des champs de plus en plus forts en fonction de l'accroissement de la taille des cycles. Ce dernier résultat est en bon accord avec ceux observés pour les énamines de la cyclopentanone et de la cyclohexanone déjà décrites (5 à 8). Il en est de même pour la première constante de couplage qui passe de 7 à 12 Hz, alors que celle des énamines correspondantes est comprise entre 6,5 et 8 Hz.

En conclusion, les résultats observés tant par spectrographie infrarouge que par résonance magnétique nucléaire confirment la nature cyclodiénique des substances isolées.

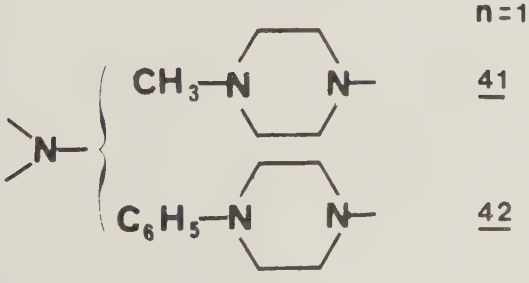
III - REACTIONS AVEC LA p.BENZOQUINONE (ou réaction d'arylation des énamines)

Les cétoénamines (18) ou les aldoénamines (17) réagissent exothermiquement avec la p-benzoquinone pour donner des dihydrobenzofurannols.

Ces réactions peuvent être considérées comme une extension de la réaction des oléfines activées sur les énamines. Le mécanisme serait le suivant :



n=1



41

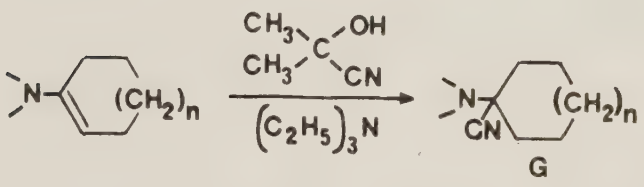
42

Les résultats que nous avons obtenus avec une énamine de l'isobutyraldéhyde, ou de la cyclohexanone, sont en bon accord avec ceux décrits dans la littérature. Nous avons pu préparer ainsi des composés de structure générale F.

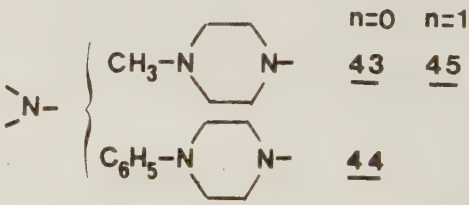
IV - REACTIONS DIVERSES

Parmi les diverses réactions d'addition des énamines (H_2O_2, SH_2, RSH, etc.) nous nous sommes plus spécialement attachés à l'étude de la fixation de l'acide cyanhydrique, celui-ci étant formé dans le milieu réactionnel à partir de la cyanhydrine de l'acétone.

Ces réactions, analogues à celles des éthers énoliques (16), ont été étudiées par différents auteurs (15_c, Réf. 509, 519, 520) et conduisent à des α aminonitriles.



G

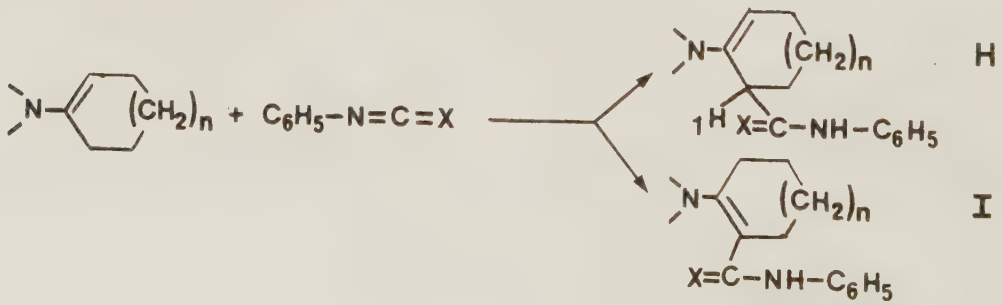


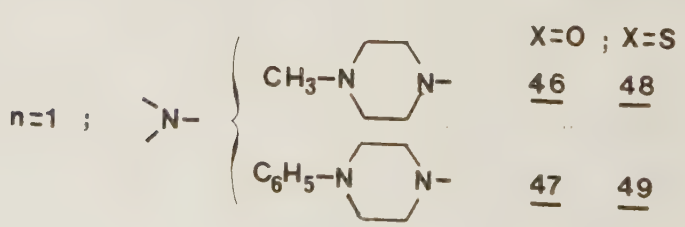
	n=0	n=1
	43	45
	44	

Les produits que nous avons obtenus, analysés par spectrographie de RMN et infrarouge, ainsi que par analyse élémentaire , confirment ces résultats.

V - ACTION DES ISOCYANATE ET ISOTHIOCYANATE DE PHENYLE

Parmi les réaction du premier type se place l'action de composés électrophiles, comme l'isocyanate ou isothiocyanate de phényle. Ces réactions peuvent aboutir soit à la fixation d'une molécule du réactif électrophile, (donnant alors naissance à deux isomères possibles I et II (2, 10)) soit à l'addition de deux molécules du réactif électrophile (10, 11).





	X=O	X=S
	46	48
	47	49

Nous nous sommes limités dans notre étude à la réaction d'une mole d'isocyanate ou d'isothiocyanate sur une mole d'énamine et nous avons étudié l'évolution du produit au cours du temps dans le chloroforme deutérié anhydre.

L'étude des spectres de RMN des produits bruts, obtenus au cours de la réaction des isocyanates sur les deux énamines utilisées, montre que la forme H est la seule obtenue lorsque la réaction est effectuée à froid. La recristallisation à chaud dans différents solvants (partie expérimentale) conduit à la forme I, la forme H ne représentant plus alors que 30 à 35% de la composition globale.

Sur le tableau III nous avons rapporté l'évolution des proportions des deux isomères lorsqu'on abandonne le produit de la réaction avec l'isocyanate de phényle dans le chloroforme deutérié en tube scellé et à l'abri de la lumière.

TABLEAU III

Evolution dans le temps du produit de la réaction avec l'isocyanate de phényle

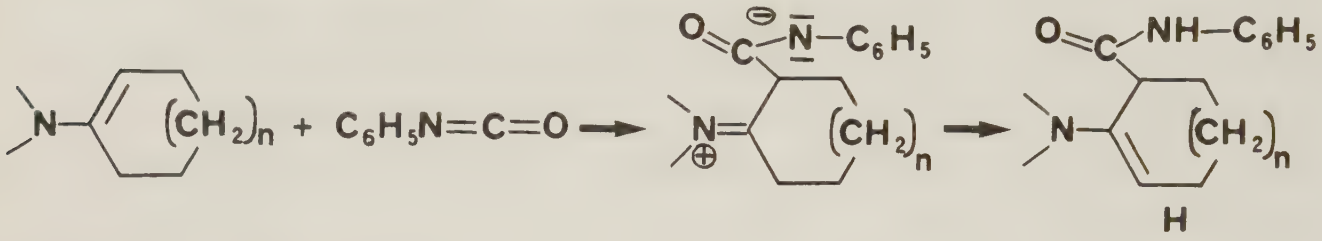
TEMPS	% FORME H	% FORME I
10 mn après mélange	78	22
16 h après mélange	73	27
4 jours	41	59

Notons qu'après 4 jours le produit ne semble pas s'être décomposé.

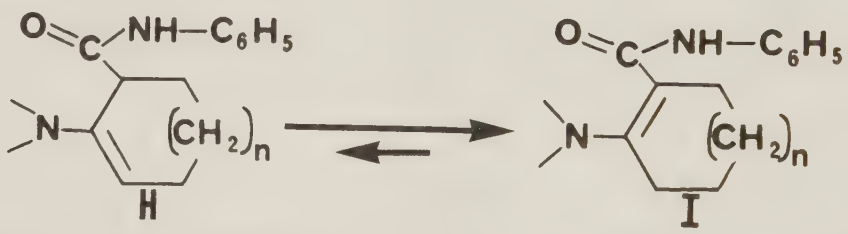
Cette modification des pourcentages des différents isomères par dissolution dans des solvants polaires ou halogénés est en bon accord avec les résultats que nous avons obtenus lors de l'isomérisation de l'énamine 10 (12).

On doit toutefois noter ici que la conjugaison est maximum dans la forme I qui doit donc être la plus stable et donc la plus favorisée. Le fait que la forme H soit la plus abondante au départ nous conduit à envisager la formation ultérieure de I, par isomérisation de H. Ce dernier composé peut être

directement obtenu par substitution électrophile en 6 par l'isocyanate de phényle (conformément à la fois à la mobilité des protons en 6 (13) et à la réactivité des isocyanates sur les composés à hydrogène mobile) ou bien à partir du réarrangement de l'immonium intermédiaire :



ultérieurement :



Nos expériences montrent donc pour la première fois que le produit cinétique de la réaction a la structure (H).

Ces résultats sont en accord à la fois avec les expériences de HUNIG (10), pour qui le produit le plus abondant après recristallisation à chaud a la forme I, et avec celles de BERCHOLD (14) qui a pu, par un traitement moins énergique, isoler des composés de structure H à l'état pur.

Avec les isothiocyanates, la forme I est toujours la plus abondante. En raison de leur plus faible réactivité, qui permet de faire les réactions dans les solvants hydroxylés (10), on n'observe pas la fixation d'une deuxième mole d'isothiocyanate sur les dérivés 48 ou 49.

Ces derniers résultats, rapprochés de l'inertie de l'isothiocyanate, vis à vis des composés à hydrogène mobile, permettent d'envisager, au moins en partie, un mécanisme par substitution électrophile directe.

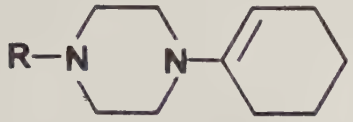
Une telle hypothèse est d'ailleurs vérifiée par les travaux de RISALITI (22).

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ACTION DES OLEFINES ELECTROPHILES

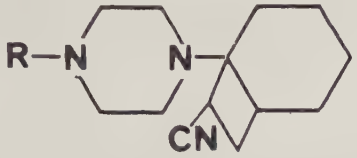
A - Réaction de l'acrylonitrile :

Pour les réactions effectuées sur les énamines :



$\begin{cases} R = CH_3 & \underline{3} \\ R = C_6H_5 & \underline{4} \end{cases}$

Le procédé général ci-dessus a été suivi, les produits obtenus ayant la structure générale A (voir texte) :



$\begin{cases} R = CH_3 & \underline{27} \\ R = C_6H_5 & \underline{28} \end{cases}$

Enamine 3 - Préparation du composé 27

Une solution dans 50 cm^3 d'acétonitrile sec de 0,022 mole d'énamine 3 et de 0,037 mole d'acrylonitrile à laquelle on ajoute une faible quantité d'hydroquinone est chauffée à reflux pendant 7 heures. Après avoir évaporé le solvant, on refroidit le résidu dans la neige carbonique ; le produit cristallise par retour à la température ordinaire. La purification est effectuée par recristallisation dans l'alcool absolu :

Rdt = 20% ; $F_{inst.}$ = 78-79°C

Spectre IR : sur le spectre effectué en pastille de KBr on observe une bande à 2226 cm^{-1} attribuable au -C≡N.

Spectre de RMN : sur le spectre effectué au Varian A 60 en solution dans $CDCl_3$ on n'observe pas de proton éthylénique.

Analyse : $C_{14}H_{22}N_3$	Calc. %	C	72,10	H	9,87	N 18,02
	Tr.		71,84		9,88	18,03

Enamine 4 : Préparation du composé 28

On adopte le même mode opératoire qu'avec l'énamine 3, l'éthanol étant utilisé comme solvant de recristallisation : Rdt= 27% ; $F_{inst.}$ = 136°C.

Spectre IR : sur le spectre IR, effectué en pastille de KBr, on observe une bande à 2226 cm^{-1} attribuable à la fonction nitrile.

Spectre de RMN : sur le spectre de RMN, effectué dans $CDCl_3$ comme solvant, on n'observe pas de signal correspondant à un proton éthylénique.

Analyse : $C_{19}H_{24}N_3$	Calc. %	C	77,28	H	8,47	N 14,23
	Tr.		76,80		8,48	14,11

Ces résultats confirment donc la structure formulée ci-dessus.

B - Réaction avec l'acrylate d'éthyle :

Enamine 3 - Préparation des composés 29_A et 29_B

Les réactions sont effectuées dans les mêmes conditions qu'avec l'acrylonitrile mais le temps de chauffage est beaucoup plus long : 15 à 20 heures.

Par exemple, avec l'énamine 3 la solution de 0,022 mole d'énamine et 0,025 mole d'acrylate d'éthyle est chauffée à reflux pendant 15 heures.

Après évaporation du solvant, la distillation du mélange permet d'isoler un liquide ayant les caractéristiques suivantes : $Eb_{5.10^{-4}} = 152°C$.

Spectre IR :

Sur le spectre IR, effectué en film liquide, on observe :
- une bande à 1645 cm^{-1} correspondant à une double liaison C=C;
- une bande à 1735 cm^{-1} très intense correspondant au >C=O de la fonction ester.

Ces bandes sont simples sur le produit distillé mais dédoublées sur le produit non distillé par suite de la présence de polymère.

Spectre RMN :

Sur le spectre, effectué en solution dans $CDCl_3$ au Varian A 60, on observe, outre les signaux correspondant au cyclohexyl et à la pipérazine :
- un triplet correspondant au CH_3 de l'ester à δ = 1,26 ppm (I = 3 H) et J = 7 Hz;
- un quadruplet attribué au CH_2 de l'ester, (I = 2 H), J = 7 Hz;
- un proton vinylique à δ = 4,75 ppm (I = 0,48 H) et J = 4 Hz.

Analyse : $C_{16}H_{28}N_2O_2$						
	Calc. %	C	68,57	H	10	N 11,42
	Tr.		67,48		10,02	11,53

L'ensemble des observations ci-dessus montrent, dans ce cas, la présence des deux isomères A et B (X = COOEt) respectivement dans les proportions de 48 et 52%. (Rendement total : 35%).

Enamine 4 : Préparation du composé 30

Le produit obtenu avec le mode opératoire ci-dessus est examiné brut en IR et RMN.

Spectre IR

En solution dans CCl_4 on n'observe pas de bande correspondant à une double liaison C=C.

Spectre de RMN

En solution dans $CDCl_3$ on n'observe pas de proton vinylique, mais seulement les signaux correspondant à la fonction ester.

Le produit ne peut être purifié par distillation.

Ces résultats semblent être en faveur de la forme cyclique A (X = COOEt)

C - Réaction avec le diester méthylique de l'acide acétylène dicarboxylique

Un mode opératoire général pour la préparation des dérivés 31 à 38 est adopté, toutefois deux solvants sont utilisés :

a) - le toluène anhydre à reflux,

b) - l'éther éthylique anhydre; dans ce dernier cas la solution est ensuite chauffée à reflux pendant 1 à 2 heures: soit dans du toluène anhydre, soit dans un mélange éther-benzène afin d'obtenir l'ouverture du cyclobutène intermédiaire.

Les caractéristiques générales des spectres IR et de RMN sont rapportées dans les tableaux I et II. Les remarques particulières à chaque substance de structure générale E seront seulement précisées.

Procédé

Réaction avec l'énamine 1 - Préparation du dérivé 31 : N-méthyl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cycloheptadiène-1,3) pipérazine.

A une solution de 15 mmoles d'énamine 1 dans 15 cm^3 d'éther anhydre maintenue dans la glace sont ajoutées goutte à goutte 15 mmoles de l'ester acétylénique en solution dans 25 cm^3 d'éther anhydre.

Une partie du mélange est maintenue dans la glace pendant 3 heures : un échantillon est alors observé en RMN mais il n'est pas possible de conclure à la présence du cyclobutène.

L'autre partie est alors chauffée à reflux pendant une heure dans du toluène. Après 4 recristallisations successives dans l'acétone on obtient le produit 31. Rdt = 72 % ; $F_{inst.}$ = 122-123°C.

Spectre de RMN

On remarque ici que les protons pipéraziniques apparaissent sous forme de deux triplets centrés respectivement à δ = 3,36 ppm pour les protons situés du côté diénique et à δ = 2,43 ppm pour les protons situés du côté $\geq N-CH_3$.

Analyse : $C_{16}H_{24}N_2O_4$	Calc. %	C	62,33	H	7,79	N	9,09	O	20,77
	Tr.		62,35		7,97		9,28		20,57

Réaction avec l'énamine 2 -Préparation du dérivé 32:N-phényl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cycloheptadiène-1,3) pipérazine

a) - La manipulation effectuée dans l'éther anhydre à froid donne un produit non cristallisable rouge.

L'analyse spectrale ne permet de conclure qu'à la présence d'un composé d'addition du diester acétylénique sur l'énamine, mais ne donne pas une preuve absolue de la présence du cyclobutène : en effet celui-ci devrait présenter une vibration C=C à 1566 cm^{-1}., absente sur le spectre infrarouge.

b) - Une portion du produit précédent chauffé à reflux pendant une heure dans du toluène anhydre conduit au composé 32 recristallisable dans l'acétone anhydre : Rdt = 33% ; $F_{inst.}$ = 146-147°C.

Analyse : $C_{21}H_{26}N_2O_4$	Calc. %	C	68,10	H	7,02	N	7,56	O	17,29
	Tr.		68,23		7,23		7,72		17,45

L'ensemble de ces résultats est en bon accord avec ceux décrit par Huebner (20) et donne ainsi une plus grande certitude quant à l'existence du cyclobutène intermédiaire.

Réaction avec l'énamine 3 - Préparation de la N-méthyl, N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclooctadiène-1,3) pipérazine 33

Même procédé. Le produit brut est recristallisé dans l'acétone, Rdt = 45% ; $F_{inst.}$ = 164-165°C.

Analyse : $C_{17}H_{26}N_2O_4$	Calc. %	C	63,35	H	8,07	N	8,69	O	19,61
	Tr.		62,77		7,99		8,77		19,87

Réaction avec l'énamine 4 - Préparation de la N-phényl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclooctadiène-1,3) pipérazine 34

Même procédé. Le produit brut est recristallisé dans l'acétone :
Rdt = 46%, F = 145°C.

Analyse : $C_{22}H_{28}N_2O_4$	Calc. %	C	68,75	H	7,29	N	7,30	O 16,66
	Tr.		68,86		7,35		7,37	16,66

Réaction avec l'énamine 5 - Préparation de la N-méthyl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclononadiène-1,3) pipérazine 35

Rdt = 56% ; $F_{inst.}$ = 135°C (acétone)

Analyse : $C_{18}H_{28}N_2O_4$	Calc. %	C	64,28	H	8,33	N	8,33	O 19,04
	Tr.		64,50		8,48		8,48	18,92

Réaction avec l'énamine 6 - Préparation de la N-phényl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclononadiène-1,3) pipérazine 36

Le mélange réactionnel n'est jamais chauffé, il est simplement abandonné à la température ordinaire pendant 12 heures. La recristallisation dans un mélange éther-acétone (1:1) donne le composé 36. Rdt = 45% ; $F_{inst.}$ = 130°C.

Analyse : $C_{23}H_{30}N_2O_4$	Calc. %	C	69,40	H	7,54	N	7,04	O 16,05
	Tr.		69,55		7,59		7,15	15,92

Réaction avec l'énamine 7. Préparation de N-méthyl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclodécadiène-1,3)pipérazine 37

Le mélange réactionnel en solution dans l'éther à 0°C est abandonné à cette température pendant 8 heures envion ; le précipité formé est alors filtré et recristallisé dans l'acétone anhydre : Rdt = 62% ; F_{inst} = 143°C.

Analyse : $C_{19}H_{30}N_2O_4$	Calc. %	C	65,14	H	8,57	N	8,00	O 18,88
	Tr.		65,24		8,65		7,98	18,41

Réaction avec l'énamine 8. Préparation de la N-phényl N'-(dicarbométhoxy-2,3 cyclodécadiène-1,3)pipérazine 38

Le mélange réactionnel est abandonné pendant un jour à la température ordinaire et chauffé ensuite à 40°C pendant 1 heure. Après 2 recristallisations dans l'acétone on obtient le composé 38. Rdt = 85% : $F_{pâteuse}$ = 140°C.

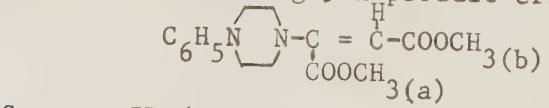
Analyse : $C_{24}H_{22}N_2O_4$	Calc. %	C	69,99	H	7,75	N	6,79	O 15,50
	Tr.		70,21		7,82		6,78	15,35

Réaction avec l'énamine 15

Il nous a été impossible d'obtenir avec ce composé un produit cristallisé pur, il en est de même avec l'énamine 13 même après chauffage.

Réaction avec l'énamine 16

La manipulation effectuée dans les conditions précédentes nous donne, même avant chauffage, un produit cristallisé de structure :



C_6H_5N (N-C = C(H)-$COOCH_{3(b)}$, $COOCH_{3(a)}$) 39 Rdt. = 22% ; $F_{inst.}$ = 107°C

Spectre IR (en pastille de KBr). Sur ce spectre on observe :
- une bande très intense à 1586 cm^{-1} attribuée aux doubles liaisons conjuguées ;
- deux bandes à 1697 et 1745 cm^{-1} attribuées au νC=O des deux fonctions ester .

Spectre de RMN :
- un singulet à δ = 4,84 ppm (I = 1 H) (proton éthylénique);
- deux singulets respectivement à δ = 3,94 ppm (I = 3 H) et à δ = 3,66 ppm (I = 3 H) attribués respectivement aux groupements méthoxy a et b;
- un singulet à δ = 3,28 ppm (I = 8 H) correspondant aux 8 protons pipérazi-niques.

Analyse : $C_{16}H_{20}N_2O_4$ Calc. % C 63,15 H 6,57 N 9,21 O 21,05
Tr. 63,43 6,69 9,29 20,88

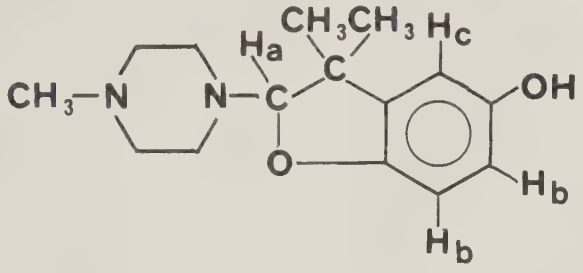
L'ensemble de ces résultats justifie la structure attribuée au produit 39

D - Réaction avec la p-benzoquinone :

Mode opératoire

Réaction avec l'énamine 15 : Préparation du composé 40.
Le mode opératoire est le même que celui décrit par BRANNOCK (17).

A une suspension de p-benzoquinone (2,3 g; 0,0214 mole) dans 25 cm^3 debenzène anhydre, maintenue entre 4 et 5°C, on ajoute 0,0214 mole de l'énamine 15 en solution dans 25 cm^3 de benzène. Après 3 heures d'agitation la température étant maintenue à 5°C, la bouillie résultante est filtrée. Le précipité est recristallisé dans l'acétone. Le point de fusion du produit obtenu ne devient net que lorsque ce dernier est recristallisé à chaud dans l'acétone. Rdt = 68% ; $F_{inst.}$ = 196-197°C.



Spectre IR - Sur les spectres IR effectués en pastille de KBr on n'observe pas de bande OH : celle-ci n'apparaît que lorsque le spectre est effectué en solution dans le chloroforme : ν_{OH} = 3610 cm^{-1}.

Spectre de RMN - Sur le spectre de RMN effectué au Varian A 60, en solution dans $CDCl_3$ on observe :

- deux singulets respectivement à δ = 1,20 et 1,30 ppm correspondant aux diméthyles géminés de l'aldéhyde de départ. (I = 6 H);
- un singulet à δ = 2,25 ppm attribuable au $\geq N-CH_3$ de l'amine de départ (I = 3H);
- un singulet à δ = 4,79 ppm attribuable à H_a (I = 1 H);
- un singulet à δ = 6,55 ppm attribuable aux deux protons H_b (I = 2 H);
- un singulet à δ = 6,65 ppm attribuable à H_c (I = 1 H);
- un singulet à δ = 8,09 ppm (I = 1 H) disparaissant par action de l'eau lourde et attribué au OH du benzofurannol.

Analyse : $C_{15}H_{22}N_2O_2$ Calc. % C 68,70 H 8,40 N 10,68 O 12,20
Tr. 68,50 8,55 10,75 12,20

L'ensemble des résultats expérimentaux observés coïncide avec la structure proposée plus haut.

Réaction avec l'énamine 3 - Préparation du dérivé : 41 de structure F - Mode opératoire identique
Rdt. = 80% ; $F_{inst.}$ = 165°C.

Spectre IR

On observe une bande à 3610 cm^{-1} attribuée au OH phénolique.

Spectre de RMN : (en solution dans $CDCl_3$ au Varian A 60)

- un singulet à δ = 7,65 ppm (I = 1 H) attribué au OH phénolique;
- un singulet à δ = 6,35 ppm (I = 3 H) attribué aux 3 protons du benzofurannol;
- un triplet à δ = 3,41 ppm (I = 1 H) J = 3,5 Hz attribuable au proton H_A (voir texte).

Analyse : $C_{17}H_{24}N_2O_2$								
	Calc. %	C	70,83	H	8,33	N	9,72	O	11,11
	Tr.		69,87		8,60		10,50		11,43

Ces résultats sont en bon accord avec la structure proposée dans le texte.

Réaction avec l'énamine 4 - Préparation du dérivé 42 de structure F.

On obtient un produit cristallisé F=186°C (benzène) ; Rdt=65%.

Spectre IR

En solution dans CCl_4 on observe un OH à 3620 cm^{-1}, et l'absence totale de bande entre 1600 cm^{-1} et 1700 cm^{-1}.

Spectre de RMN (en solution dans CD_3COCD_3):

- un triplet à δ = 3,41 ppm attribué au proton H_a de la structure décrite dans le texte.

Analyse : $C_{22}H_{26}N_2O_2$								
	Calc. %	C	75,42	H	7,42	N	8,00	O	9,16
	Tr.		74,93		7,50		8,46		9,31

Comme ci-dessus, les résultats obtenus sont en bon accord avec la structure proposée dans le texte.

E - Réaction avec l'acétone cyanohydrine :

Pour toutes nos réactions, nous avons adopté le mode opératoire utilisé par Nomura et coll. (25) et modifié de la façon suivante :

Réaction avec l'énamine 1 : Obtention du dérivé de structure G 43

A une solution de l'énamine 1 (0,0358 mole) et de triéthylamine (0,0358 mole) dans 40 cm^3 de chloroforme anhydre, placée dans un bain de glace, on ajoute lentement 0,0358 mole d'acétone cyanohydrine. L'addition terminée, le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement on ajoute 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est alors séparée de la phase organique ; cette dernière est lavée par de l'acide chlorhydrique très dilué et à nouveau lavée à l'eau et séchée. Le produit restant après évaporation est distillé Eb_2 = 107°C ; Rdt.= 45%.

Spectre IR

Sur un spectre IR, effectué en pastille de KBr, on observe une bande à 2214 cm^{-1} attribuable à la fonction nitrile C≡N.

Spectre de RMN

Sur un spectre, effectué au Varian A 60 en solution dans $CDCl_3$, on observe :
- un singulet à δ = 2,26 ppm correspondant au $\geq N-CH_3$;
- des signaux complexes correspondant aux 8 protons pipéraziniques et à ceux du groupement cyclopentyle.

Analyse : $C_{11}H_{19}N_3$	Calc. %	C	68,40	H	9,85	N	21,75
	Tr.		67,90		10,00		22,10

Réaction avec l'énamine 2 - Préparation du dérivé 44 de structure G

On obtient, en utilisant le mode opératoire décrit ci-dessus, le produit 44 qui, après recristallisation dans l'éthanol, possède les caractéristiques suivantes : Rdt. = 58% ; $F_{inst.}$ = 138°C.

Spectre IR (spectre en pastille de KBr):
- une bande à 2214 cm^{-1} attribuée à la fonction nitrile.

Spectre de RMN (en solution dans $CDCl_3$)
- le spectre comprend: 2 massifs symétriques pour les protons pipéraziniques ;
- un signal intense à 1,85 ppm et deux signaux moins intenses à δ = 2,17 et 2,28 ppm ; l'intensité totale de ces signaux étant égale à 8 H.

Analyse : $C_{16}H_{21}N_3$	Calc. %	C	75,40	H	8,24	N	16,40
	Tr.		75,10		8,40		16,50

Réaction avec l'énamine 4 - Préparation du composé 45

On obtient le produit 45 de structure G.
En utilisant le mode opératoire décrit ci-dessus et par recristallisation dans l'éthanol absolu Rdt = 46% ; $F_{inst.}$ = 138°C.

Spectre IR (en pastille de KBr)
- on observe une bande à 2218 cm^{-1} attribuable au C≡N

Spectre de RMN (en solution dans $CDCl_3$)
- on remarque seulement la symétrie des signaux dans les deux massifs pipérazi-niques.

Analyse : $C_{17}H_{23}N_3$	Calc. %	C	75,83	H	8,55	N	15,61
	Tr.		75,44		8,65		15,78

F - Action des isocyanate et isothiocyanate de phényle

A) - *Isocyanate*

Les réactions ont été effectuées sur les énamines 3 et 4 selon le procédé décrit ci-dessous et ont conduit d'abord aux produits de structure H isomérisables en produits de structure I.

Réaction avec l'énamine 3 : dérivé 46

A 0,022 mole d'isocyanate de phényle en solution dans 25 cm^3 d'éther éthylique anhydre on ajoute goutte à goutte à 0°C, 0,022 mole de N-méthyl N'-(cyclohexène-1 yl) pipérazine également en solution dans 25 cm^3 d'éther éthylique anhydre sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est abandonné 12 h dans un bain de glace, en maintenant l'agitation.

Le précipité formé au cours de la réaction est purifié par lavage à l'éther anhydre. Rdt = 81% ; $F_{inst.}$ = 162°C.

Spectre IR (en pastille de KBr)

- trois bandes intenses à 1300, 1544 et 1687 cm^{-1} correspondant aux bandes amide I, II, III des amides secondaires;
- une bande à 1645 cm^{-1} de moyenne intensité attribuable, selon nous, à la double liaison énaminique de ce composé;
- deux bandes à 3138 et 3290 cm^{-1} attribuables aux vibrations du $\geq$N-H amide;
- deux bandes à 1500 et 1601 cm^{-1} attribuables aux vibrations du phényle.

Spectre de RMN

Sur le spectre, effectué sur Varian A 60, solvant $CDCl_3$, on a identifié les signaux suivants :

- un massif compris entre δ = 7 et 7,7 ppm (I = 5 H) attribuable au phényle de l'amide);
- un triplet à δ = 5,10 ppm (I = 1 H) attribuable au proton énaminique (J = 3,5 Hz)

Analyse : $C_{18}H_{25}N_3O$	Calc. %	C	71,07	H	8,71	N	14,63	O	5,97
	Tr.		71,32		8,42		14,77		5,37

Réaction avec l'énamine 4 : dérivé 47

On utilise le même mode opératoire que pour l'énamine précédente, le solvant utilisé dans ce cas étant le benzène anhydre. Le composé obtenu après avoir évaporé le solvant est recristallisé plusieurs fois dans l'acétonitrile séché sur tamis moléculaire 4 Å. Rdt. = 72% ; $F_{inst.}$ = 165°C.

Spectre IR

Sur le spectre IR (pastille de KBr) on observe :

- trois bandes intenses à 1330, 1538 et 1656 cm^{-1} correspondant aux bandes amides I, II et III des amides secondaires;
- une bande à 1656 cm^{-1} attribuée au $\geq$C=O amide secondaire : ce dernier étant conjugué avec le doublet libre sur l'azote de l'amide mais aussi avec la double liaison énaminique.
- deux bandes mal résolues et de faible intensité situées à 3300 et 3430 cm^{-1} attribuables aux différentes vibrations du $\geq$N-H amide (lié trans et libre cis).

Spectre de RMN

Sur le spectre, effectué sur Varian A 60, solvant $CDCl_3$, on observé le signal du proton éthylénique à δ = 5,2 ppm (I = 0,25 H). L'intensité de ce signal est essentielle pour déterminer le pourcentage de chaque forme H ou I.

Analyse : $C_{23}H_{28}N_3O$	Calc. %	C	76,45	H	7,47	N	11,63	O	4,43
	Tr.		75,90		7,32		11,61		4,34

L'ensemble de ces résultats nous amène à conclure à la présence des deux isomères H et I signalés dans le texte.

Remarque : Sur le spectre de RMN du composé 46, mis en solution dans $CDCl_3$ ou CH_3COCH_3 et abandonné pendant un jour, on voit décroître l'intensité du proton vinylique dont l'intensité devient égale aux 4/5 de la valeur du proton. Le même résultat est obtenu avec le composé 47 .

B) - *Isothiocyanate* :

Les réactions ont également été effectuées sur les énamines 3 et 4 selon le même procédé décrit ci-dessous.

Réaction avec l'énamine 3 - Préparation du dérivé 48

A une solution de 0,022 mole d'isothiocyanate dans 25 cm^3 de THF sont ajoutées goutte à goutte à la température ordinaire, 0,022 mole de l'énamine 3. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ordinaire pendant 2 jours, sous agitation. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le résidu solide recristallisé dans l'acétonitrile : Rdt = 90% , $F_{inst.}$ = 106°C.

Spectre IR (pastille de KBr)

On observe :
- une bande à 1148 cm^{-1} attribuable à la vibration d'élongation $\geq C=S$;
- une bande à 3290 cm^{-1} attribuable au $\geq N-H$ amide.

Spectre de RMN

Sur le spectre, effectué sur Varian A 60, solvant $CDCl_3$, on observe :
- un massif compris entre δ = 7,1 et 7,9 ppm (I = 5 H) attribué aux protons aromatiques ;
- un triplet à δ = 5,07 ppm (I = 0,32 H) attribué au proton éthylénique de la forme H, (J = 3,5 Hz);
- 2 singulets à δ = 2,26 et 2,30 ppm et attribués respectivement au $\geq NH$ et au $\geq N-CH_3$.

Analyse : $C_{18}H_{25}N_3S$	Calc. %	C	67,32	H	8,25	N	13,86	S	10,56
	Tr.		66,90		7,80		13,76		10,15

L'ensemble des résultats ci-dessus et surtout le spectres de RMN nous permet de conclure à la présence des deux isomères I et H respectivement dans les proportions de 68 et 32%.

Réaction avec l'énamine 4 : Préparation du dérivé 49

On utilise le même mode opératoire que ci-dessus et le même solvant pour la recristallisation. Rdt. = 82% ; $F_{inst.}$ = 160°C.

Spectre IR (pastille de KBr)

On observe :
- une bande de moyenne intensité à 1148 cm^{-1} attribuable à la vibration d'élongation $\geq C=S$;
- une bande de faible intensité à 1635 cm^{-1} attribuable à la double liaison C=C ;
- une bande à 3290 cm^{-1} attribuable au $\geq N-H$ lié trans.

Spectre de RMN

Sur le spectre, effectué sur Varian A 60, solvant $CDCl_3$, on observe :
- un massif compris entre δ = 6,8 et 7,9 ppm (I = 10 H) attribuable aux protons aromatiques ;
- un triplet à δ = 5,15 ppm (I = 0,33 H) attribuable au proton énaminique de la

forme H ; J = 3,5 Hz ;
- un multiplet élargi à δ = 3,78 ppm attribuable au proton H_1.

Analyse : $C_{23}H_{28}N_3S$	Calc. %	C	73,2	H	7,15	N	11,10	S	8,50
	Tr.		72,5		7,11		11,70		8,63

L'ensemble de ces résultats et surtout ceux obtenus par l'examen de spectre de RMN permettent de conclure à l'existence des deux formes I et H respectivement dans les proportions de 67 et 33%.

BIBLIOGRAPHIE

1) - C. MANNICH et H. DAVIDSEN, Ber., 1936, 89, 2106

2) - G. STORK, R. TERRELL et J. SMUSKOVICZ , J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2029

3) - J. SMUSKOVICZ , Advances in organic chemistry, Methods and Results, Interscience Publishers, New York, 1963, T. 4, p. 2 à 105

4) - H. PRAHL, Thèse Université de Munich 1968

5) - a) M.E. MUNK et Yunk Ki Kim, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 2213
b) O. TSUGE, M. TASHIRO, Y. NISHIBRARA, Tetrahedron Letters, 1967, p. 3769

6) - P. VAUDESCAL , Séminaire E.N.S. 1966, 3 Mai

7) - M. RIVIERE, Thèse Toulouse, 1970, p. 141

8) - K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT et Ch. A. Kelly, J. org. Chem. 1964, 29, 801

9) - A. RISALITI, S. FATUTTA et M. FORCHIASSIN, Tetrahedron, 1967; 23, 1451

10)- S. HUNIG, K. HUBNER, E. BENZING, Ber., 1962, 95, 926

11)- D.H. CLEMENS, A.J. BELL, J.L. O'BRIEN, J. Org. Chem., 1964, 29, 2932

12)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Tetrahedron Letters, 1971, 15, 975

13)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., à paraître

14)- G.A. BERCHOLD, J. org. Chem. 1961, 26, 3043

15)a-G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SMUSKOVICZ , R. TERRELL, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 207
b- K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT, C.A. KELLY, J. Org. Chem., 1964, p. 801
c- Enamines : synthesis, structure and réactions, A.G. COOK, M. DEKKER, New York, 1969.

16)- E. BETTS et W. DAVEY, J. chem. Soc., 1961, 3333

17)- K.C. BRANNOCK, R.D. BURPITT, H.E. DAVIS, H.S. PRIDGEN, J.G. THWEATT, J. org. Chem., 1964, 29, 2579

18)- M.E. KUEHNE, J.amer.chem. Soc., 1962, 84, 837

19)- G.A. BERCHTOLD et G.F. UHLIG, J. org. chem., 1963, 28, 1459

20)- Ch. F. HUEBNER, L. DORFMAN , M.M. ROBISON, E. DONOGHUE , W.G. PIERSON et P. STRACHAN, J. org. Chem. , 1963, 28, 3134

21)- Conformational analysis, E.L. ELIEL et N.L. ALLINGER,Wiley et Sons, 1966, New York, p. 223

22)- a) - F.P. COLONNA, M. FORCHIASSIN, G. PITACCO, A. RISALITI et E. VALENTIN, Tetrahedron, 1970, 26, 5289
b) - A. RISALITI, Communication personnelle

23)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1969, 319

24)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1969, 3173

25)- Yujiro NOMURA, Takiko SHIMURA, Hoshito TAKEUCHI, Bull. chem. Soc., Japan, 1964 892

N° 640. — Énamines de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine. II. — Synthèse et étude physicochimique des sulfones cycliques,

par Honoré MAZARGUIL et Armand LATTES.

(Département de chimie de l'INSAT et Laboratoire de pétroléochimie, Nouvelle Faculté des Sciences, 118, route de Narbonne, 31-Toulouse.)

(Manuscrit reçu le 24.4.69.)

L'action du chlorure de l'acide méthane sulfonique sur les énamines précédemment décrites conduit aux sulfones cycliques. Dans un cas seulement il a été possible d'isoler une sulfone linéaire. L'étude infrarouge a permis de montrer qu'il était possible d'appliquer la relation de BELLAMY aux fréquences du groupement SO_2. L'étude en spectroscopie de RMN montre l'inéquivalence des protons du méthylène dont les attributions ont pu être faites grâce aux calculs des constantes de couplage, à la mesure des déplacements chimiques, et à leur variation en fonction du solvant.

Dans une publication récente (1) nous avons décrit la synthèse et les propriétés physicochimiques des énamines de cétones cyclaniques et de l'isobutyraldéhyde, de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine. En vue d'étudier leur réactivité, nous avons préparé de nombreux types de dérivés; dans le présent mémoire, nous nous bornerons à donner la synthèse et les propriétés physicochimiques des sulfones cycliques obtenues.

Les réactions des halogénures sulfoniques tant aromatiques qu'aliphatiques ont été étudiées par différents auteurs. C'est STORK (2) qui a décrit pour la première fois en 1959, l'action des halogénures sulfoniques aromatiques sur les énamines : cette réaction conduit à la formation des sulfones non cycliques. Dans une note ultérieure (3), le même auteur décrit des sulfones thiétanes dioxydes obtenues avec le chlorure de l'acide méthane sulfonique. De nombreux auteurs (4, 5) ont décrit des réactions de plusieurs types de chlorures sulfoniques sur diverses énamines : les résultats obtenus confirment ceux obtenus par STORK.

En 1964, (6) L. A. PAQUETTE a montré la stéréosélectivité des réactions du chlorure de l'acide méthane sulfonique sur les énamines bicycliques tandis que le chlorosulfène conduit à un mélange de stéréoisomères (6*a*).

Des différentes études déjà publiées, il ressort que la cyclisation est apparemment très dépendante de la nature de R dans RCH_2SO_2Cl : la cyclisation se produit surtout si R est un groupement acidifiant, un proton ou un phényle, mais non quand R est un groupement alcoyle (8); ainsi, en vue d'obtenir toujours des dérivés cycliques, nous nous sommes limités à l'utilisation du chlorure de l'acide méthane sulfonique.

Deux mécanismes pour la formation des sulfones cycliques semblent possibles, mais c'est surtout l'un deux qui est retenu par BOROWITZ (7) : ce dernier a, en effet, montré que l'obtention des sulfones cycliques impliquait la formation des sulfènes $RCH = SO_2$ lesquels réagiraient ensuite sur les énamines.

Un mécanisme identique est admis pour expliquer la réaction des chlorures d'acides sulfoniques sur le diéthylacétal cétène (9). L'existence des sulfènes a aussi été confirmée dans de nombreux travaux (voir réf. 10, et bibliographie de cet article).

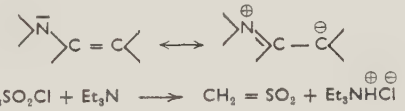
Nous nous proposons au cours de ce travail de déterminer, en fonction de la structure des produits obtenus, le ou les mécanismes les plus probables pour la formation des sulfones cycliques.

Le tableau I donne l'ensemble des propriétés physicochimiques des sulfones obtenues avec les énamines des différentes cétones cycliques utilisées : cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, cyclooctanone, norbornanone, isophorone et isobutyraldéhyde.

Les sulfones cycliques signalées dans ce tableau sont obtenues par l'action du chlorure de l'acide méthane sulfonique sur les énamines en présence d'un accepteur de proton : la triéthylamine. Le rendement et la stabilité de ces produits varient avec la nature de la cétone ou de l'aldéhyde utilisés; la nature de l'amine est pratiquement sans importance : les dérivés N phényl étant cependant plus faciles à purifier par cristallisation.

Dans notre cas particulier, deux mécanismes principaux peuvent être envisagés :

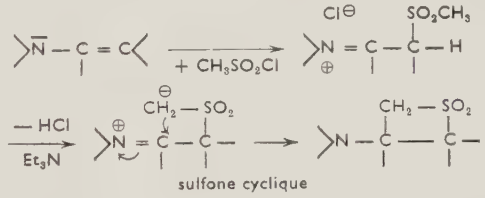
a) On peut d'abord supposer la formation du sulfène (mécanisme I) qui ensuite subit une réaction de cycloaddition avec la double liaison activée de l'énamine; la cycloaddition se produisant d'autant plus facilement que l'état de transition est fortement polaire :



$$CH_3SO_2Cl + Et_3N \longrightarrow CH_2 = SO_2 + Et_3\overset{\oplus}{N}H\,\overset{\ominus}{Cl}$$

Mécanisme (I) :

b) par contre, si on ne fait pas intervenir la formation de sulfène, le mécanisme (II), ci-dessous doit être envisagé comme probable :



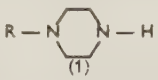
Mécanisme (II) :

BOROWITZ (7) ne retient pas ce dernier schéma qu'il considère comme peu probable pour l'obtention des sulfones cycliques. Cependant le tableau I met en évidence dans le seul cas d'une énamine de la cyclohexanone l'existence de deux isomères **4** et **5**, ce qui nous oblige à revenir sur ces mécanismes. Des sulfones linéaires du type de l'isomère **4**, correspondant à des dérivés non cycliques et présentant une fonction énamine, n'ont pu être ni isolés, ni mises en évidence, dans le cas des énamines des cétones autres que celle de la cyclohexanone. Ceci peut être attribué au fait que si ces dérivés sont formés, leur stabilité doit varier comme celle des énamines correspondantes. Or les énamines de la cyclopentanone, cycloheptanone, cyclooctanone, norbornanone et de l'isobutyraldéhyde sont moins stables que celles de la cyclohexanone.

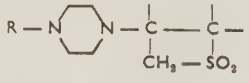
D'autre part, il ne semble pas que le dérivé **4** puisse résulter de l'ouverture du cycle de la sulfone **5** dans les

TABLEAU I

Propriétés physicochimiques des sulfones étudiées (*).

Cyclanone ou Aldéhyde	Amine  (1)	Sulfone n°	Rdt % (2)	Eb ou Finst. °C
Cyclopentanone	A	**1**	85	110
	B	**2**	35	145
Cyclohexanone	A	**3**	80	105
	B	**4**(3)	6,6	146
		5	56,2	145-146
Cycloheptanone	A	**6**	85	139-140
	B	**7**	67	120
Cyclooctanone	A	**8**	80	140
	B	**9**	54	134
Norbornanone	A	**10**	51	141
	B	**11**	64	143-146
	morpholine	**12**	70	165
Isobutyraldéhyde	A	**13**	60	97-100/3,5.10^{-5}
	B	**14**	71	133-134
Cyclohexanone	4	**15**	35	
Isophorone	pipéridine	**16**	35	119-120

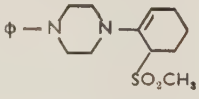
(*) Il s'agit dans tous les cas, excepté celui de la sulfone n° 5, de composés cycliques de structure générale :



(1) $\begin{cases} R = CH_3 & (A) \\ R = C_6H_5 & (B) \end{cases}$

(2) Les rendements correspondent au poids de produit solide isolé au cours de la première purification par cristallisation.

(3) La structure de **4** :



est confirmée par les spectres de RMN et IR.

(4) R = H.

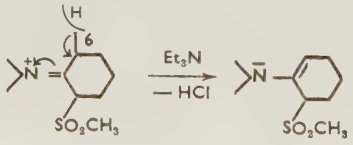
(5) Les sulfones des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone n'ont jamais été isolées.

conditions de l'expérience. En effet, cette dernière chauffée au voisinage de sa température de fusion en ampoule scellée ne subit pratiquement pas de modification, mise à part la formation d'une faible quantité de goudron.

De plus, des essais d'ouverture des sulfones cycliques ont été effectués à 50 °C en utilisant comme solvant un mélange benzène alcool absolu; aucun de ces essais ne permet d'affirmer l'ouverture du cycle.

Compte tenu de ces observations, nous pensons que le processus suivant peut rendre compte de nos résultats. Il y aurait formation d'un ion immonium intermédiaire détruit par la triéthylamine : l'arrachement du proton se faisant préférentiellement en position 6 du fait de l'encombrement du SO_2CH_3 fixé en position 2.

On est donc amené à admettre que la formation de l'isomère **4** est due à un mécanisme sensiblement identique à (II) : l'acidité du carbone en 6 étant suffisante pour permettre un réarrangement partiel du type :



Seule la superposition de ces deux mécanismes : ionique et par sulfène, peut rendre compte de la totalité de nos résultats.

A. — **Spectrographie infrarouge.**

La plupart des études concernant les spectres infrarouges des sulfones non cycliques concluent à l'attribution des fréquences des vibrations d'élongation asymétriques et symétriques caractéristiques, respectivement dans les régions de 1 350-1 300 et 1 185-1 120 cm^{-1} (11 *a*, *b*).

Les auteurs ayant préparé des sulfones cycliques signalent la présence des bandes sulfones à 1 312 cm^{-1} pour l'élongation asymétrique, 1 163 et 1 166 cm^{-1} pour l'élongation symétrique dans le cas des dérivés identiques à **3** et **5**; les sulfones des énamines de la cyclopentanone (7) présentent des bandes à 1 309, 1 190 et 1 175 cm^{-1}; tandis que celles obtenues avec les énamines de la propanone donne des bandes à 1 333, 1 307, 1 153 et 1 111 cm^{-1}.

De plus il est signalé, d'une manière générale, un abaissement variable de la fréquence des bandes sulfones pouvant atteindre 20 cm^{-1} en passant d'un spectre d'une solution à celui d'une pastille.

TABLEAU II

Spectres infrarouge des sulfones étudiées.

Sulfone n°	Spectre en pastille de KBr			Spectre en solution dans $CHCl_3$	
	ν (SO_2) sym	ν (SO_2) asym	ν (SO_2) sym calc.	ν (SO_2) sym	ν (SO_2) asym
1	1 131 1 139 1 148	1 308	1 135	1 131 1 139	1 315 1 325
2	1 146 (1)	1 312	1 136		1 315 1 325
3	1 136 1 174	1 317	1 139		
4 (2)	1 125 1 145	1 305	1 131		
5	1 117 1 135 1 173	1 317	1 139	1 118 1 136 1 175	1 318
6	1 135 1 175	1 305	1 131		
7	1 133 1 143	1 312	1 136	1 142	1 318
8	1 139 1 149	1 311	1 135	1 119 1 141	1 315
9	1 137	1 311	1 135	1 117 1 141	1 315
10	1 135 1 141	1 313	1 136	1 120 1 138 1 150	1 300 1 318
11	1 126 1 141	1 317	1 138	1 120 1 143	1 300 1 318
12	1 129 1 141	1 302 1 315	1 129 1 138	1 119 1 142	1 302 1 318
13 (3)	1 141	1 308	1 135		
14	1 115 1 131	1 305	1 131		
15	1 136	1 315	1 138		
16 (4)	**1125**	1 315	1 138	1 125 1 139	1 319

1) On a une bande intense comprise entre 1 130 et 1 155 cm^{-1}.
2) ν (C = C) à 1 645 cm^{-1}.
3) Film liquide.
4) Ce composé présente une bande à 1 676 cm^{-1} (νC = C — CH_3).

En vue de déterminer avec le plus de certitude possible, la position de ces bandes, nous avons comparé les spectres effectués en pastilles à ceux pris en solution dans le chloroforme, puis aux spectres des pipérazines dissymétriques correspondantes et du sulfure cyclique obtenu par réduction de la sulfone n° 5 avec $LiAlH_4$.

Le tableau II donne l'ensemble des fréquences attribuables aux sulfones.

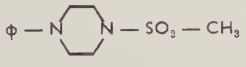
Il y a lieu de remarquer que les bandes situées au-dessus de 1 300 cm^{-1} sont plus faciles à identifier que celles comprises entre 1 100 et 1 200 cm^{-1}, cela à cause de leur intensité plus élevée et du fait que cette région de spectre est plus dégagée (fig. 1). Il semble cependant que dans la région 1 100-1 200 cm^{-1} on doive s'attendre à la présence de plusieurs bandes attribuables aux sulfones (12).

La relation linéaire établie par Bellamy et coll. (13) entre les fréquences d'élongation asymétriques, et symétriques nous a permis de vérifier l'attribution des fréquences d'élongation symétriques plus difficiles à repérer directement.

Enfin, comme il l'avait déjà été signalé, la comparaison des spectres effectués en passant de l'état liquide à l'état solide montre un abaissement des fréquences, ce dernier étant généralement plus important pour les absorptions situées au-dessus de 1 300 cm^{-1}.

Remarque :

Dans les réactions des énamines sur le chlorure de l'acide méthane sulfonique il se forme souvent un peu de sulfamide. On a isolé le composé suivant :



dont les bandes SO_2 sont les suivantes, si spectres :

en pastilles KBr ν asym. : 1 328 cm^{-1}; ν sym. : 1 162 cm^{-1}
en solution $CHCl_3$. ν asym. : 1 350 cm^{-1}; ν sym. : 1 163 cm^{-1}

Les bandes symétriques de ce dernier composé sont

Fig. 1. — Spectre infrarouge de la sulfone n° **2** pris à l'état solide : partie comprise entre 1 100 et 1 400 cm^{-1}.

inchangées quelle que soient les conditions dans lesquelles les spectres sont enregistrés. Les autres sont déplacés d'environ 10 à 20 cm^{-1}. Ceci est en accord avec les résultats de la littérature (14).

B. — **Spectrographie de RMN.**

L'étude des spectres de RMN (tableau III) des sulfones obtenues devrait nous permettre d'étudier l'équivalence ou l'inéquivalence des protons méthylène du cycle sulfone en fonction de la dimension ou de la géométrie du cycle juxtaposé.

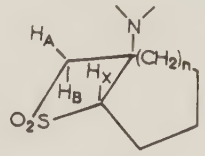
Un examen rapide du tableau III met en évidence, dans un certain nombre de cas, un couplage longue distance entre les protons A, B et X (fig. 2*a* et 2*b*).

TABLEAU III

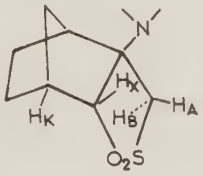
Spectres de RMN des différentes sulfones : solvant $CDCl_3$.

Structure des sulfones (deuxième colonne).

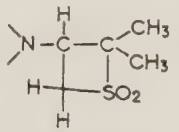
a) Énamines des cétones cyclaniques



b) Énamines de la norbornanone



c) Énamines de l'isobutyraldéhyde



Sulfone	Structure	δ (ppm)			J (Hz) (****)		
		A	B	X	J_{AB}	J_{AX}	J_{BX}
1	*a*	4,32	3.64	4,44	13,6	2,6	1,5
2	*a*	4,33	3,63	4,44	13,6	2,8	1,2
3	*a*	3,96	3,65	4,28	12,6		
4	(*)			3,83			
5	*a*	4,03	3,69	4,36	12,6		
6	*a*	4,21	3,44	4,53	13,5	1,7	0,8
7	*a*	4,20	3,42	4,54	13,5	1,7	0,8
8	*a*	4,36	3,33	4,40	13,7	1,5	0,6
9	*a*	4,34	3,30	4,40	13,7	1,5	0,6
10	*b*	4,31	3,60	3,96	14,1	3,2	0,8
11	*b*	4,31	3,59	3,97	14,2	3,1	0,9
12	*b*	4,31	3,62	3,95	14,2	3,2	1,0
13	*c*	3,85 (***)	3,85 (***)	2,78 (**)		8,7	8,7
14	*c*	3,87	3,87	2,83		8,7	8,7
15	*a*	3,91	3,75	4,30	12,6		
16	*a*	4,18	3,70	4,61	13,2	1,7	1,3

(*) La structure de cette sulfone est linéaire (voir tableau I) H vinylique à δ (ppm) : 5,35 : J = 3,5 (Hz).
(**) Allure de triplet.
(***) Doublet : spectre ABX dégénéré.
(****) Les constantes de couplage sont données à ± 0,2 Hz.

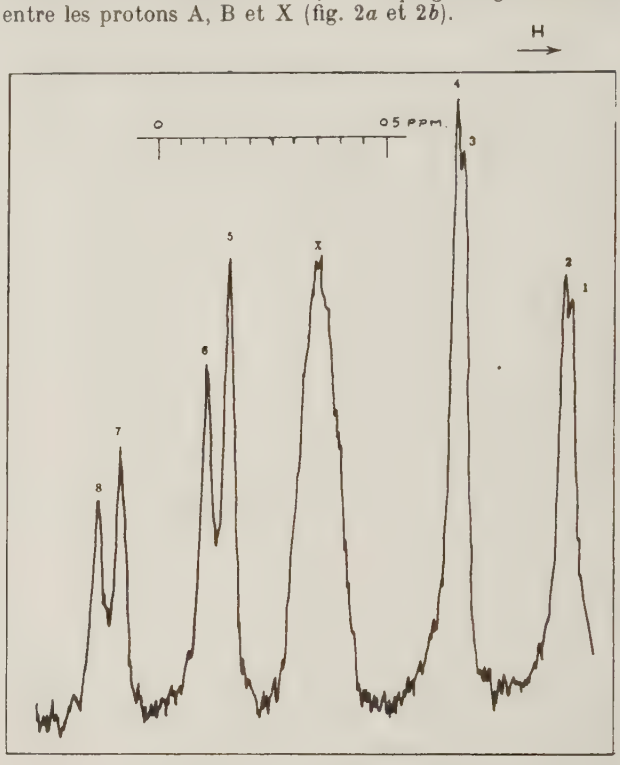


Fig. 2*a*. — Partie A, B, X du spectre de la sulfone **n° 11.** Spectre effectué à 60 M(Hz) solvant $CDCl_3$.

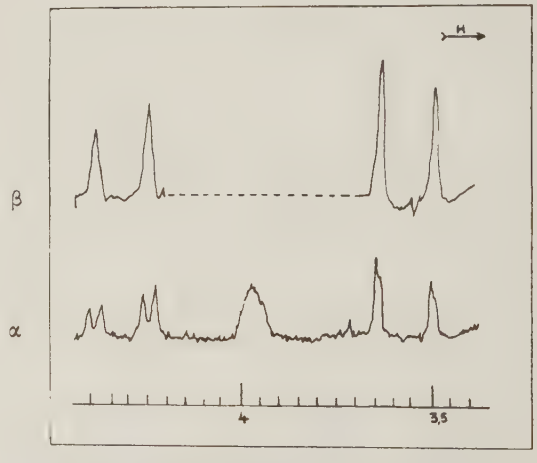


Fig. 2*b*. — Partie ABX du spectre de la sulfone n° **11.** Spectre effectué à 100 M(Hz) solvant $CDCl_3$.
α : avant irradiation.
β : après irradiation de la partie X.

De plus l'inéquivalence des protons A et B varie en fonction de la nature du cycle juxtaposé au thiétane dioxyde; il en est de même du couplage J_{AX} et J_{BX}.

Le signe de ces constantes devrait en principe être vérifié par découplage; nous nous proposons également, dans un travail ultérieur, de vérifier la valeur de la constante de couplage par ce procédé. En effet la partie X n'est pas analysable par suite du couplage du proton X

avec les protons du cycle en α de X (structure *a*) ou du proton en bout de pont (structure *b* : proton K).

Il nous est possible d'attribuer les signaux observés sur le spectre de RMN à l'un ou à l'autre des protons méthylène, en fonction des constantes de couplage observées, du glissement chimique et de l'effet de solvant.

a) Constantes de couplage.

Les données de la littérature concernant les couplages longue distance sont assez nombreuses, dans le cas notamment des norbornanes, norbornadiène et des norbornènes (15, 16, 17, 18) et d'une manière générale de tous les cycles fortement tendus ayant une conformation bien déterminée. Plus particulièrement dans le cas de cyclobutanones (19) et d'une façon générale dans les cycles croisés, lorsque les protons et toutes les liaisons situées entre eux sont presque coplanaires, on observe une constante de couplage longue distance mesurable (20). Ces couplages, de faible valeur en général (moins de 2 Hz) dépendent de l'orientation relative des deux liaisons carbone-hydrogène portant les protons couplés (21, 22, 23). Pour des arrangements stéréochimiques particuliers ces couplages peuvent prendre des valeurs de 3 à 4 Hz (24) (voir tableau III : J_{AX}) et même atteindre pour des systèmes très tendus, des valeurs de 6 à 8 Hz (25).

M. Barfield (22) a également montré que les constantes de couplages longue-distance (si elles sont de signe positif) sont maximum pour un arrangement plan en zig zag (angle de 180°) entre les liaisons carbone-hydrogène contenant les protons couplés.

L'examen du tableau III, montre que cette condition doit se réaliser (J_{AX} et J_{BX} sont maximum) lorsque le thiétane dioxide (*) est substitué par de petits cycles, comme un cyclopentyl ou par des cycles tendus comme le norbornyl. Dans l'éventualité d'une constante de couplage positive, il semble donc que le gauchissement du thiétane dioxyde soit augmenté dans ces cas-là.

Le signe de la constante de couplage est donc déterminant et on ne peut rien conclure de définitif avant de le connaître. En sus de cette détermination, nous nous proposons également d'utiliser l'effet Overhauser pour identifier de manière certaine les deux protons A et B.

b) Déplacements chimiques.

La comparaison des déplacements chimiques observés pour les protons A et B d'une part et ceux donnés dans la littérature pour les protons endo et exo dans le cas de norbonènes (les protons endo résonnant toujours à des champs plus forts que les protons exo) permet de penser que le proton (B) sera situé à un champ plus fort que le proton (A).

D'autre part, $\Delta\nu_{AB}$ varie d'une façon importante avec la nature du cycle greffé au thiétane : cette différence, nulle lorsqu'il n'y a aucun cycle juxtaposé, atteint une valeur égale à 1 ppm pour un groupement cyclooctyle. Cette inéquivalence peut être attribuée soit à la position du doublet libre de l'azote qui ne peut, par suite de l'encombrement du cycle de la cétone de départ, prendre que certaines positions, soit à l'anisotropie du cycle juxtaposé. Une étude comparée des protons de la pipérazine devrait nous permettre de lever cette ambiguïté.

Le rapprochement de la valeur relative des constantes de couplage J_{AX} et J_{BX} dont on vient de parler dans le paragraphe (*a*) montre que le proton A couple plus fortement avec X que B : ce qui vient appuyer l'attribution précédente.

(*) Ces hétérocycles sont toujours considérés, dans la littérature, comme des cycles gauches (10), ceci a été montré par des études spectroscopiques : l'angle entre les deux plans serait de 30° (26).

c) Effet de solvant.

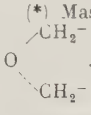
Les différences entre les glissements chimiques de A, B, X calculés à partir des spectres effectués dans le chloroforme et de ceux effectués dans le benzène pour la sulfone n° 1, par exemple, sont égales respectivement à + 0,4, + 0,52 et + 0,39 ppm (tableau IV). Ce dernier résultat qui a pu être vérifié dans plusieurs cas semble confirmer également la position du proton B au champ le plus fort.

TABLEAU IV

Spectres de RMN de quelques sulfones : solvant benzène.

Sulfone n°	Structure	δ (ppm)			J (Hz)		
		A	B	X	J_{AB}	J_{AX}	J_{BX}
1	*a*	3,93	3,12	4,05	13,6	2,8	1,4
5	*a*	3.61	3,25	4,06	12,6		
8	*a*	4,06	2,89	4,18	13,5	1,5	0,6
10	*b*	3,97	3,12	3,62	14,2	2,9	1,0
12	*b*	3,84	3,00	(*)	14,2	3,2	1,0
16	*a*	3.83	3,20	4,55	13,1	1,7	1,2

(*) Masqué par un des triplets des protons de la morpholine :



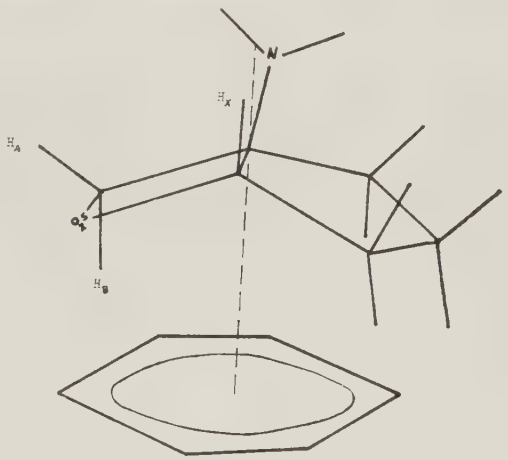


Fig. 3. — Géométrie suggérée pour l'association entre les composés **1** et le benzène, d'après la comparaison des glissements chimiques des protons A, B, X déterminés dans le chloroforme et dans le benzène.

En conclusion, les indices affectés aux formules des sulfones qui précèdent le tableau III sont justifiés par les trois critères que nous venons d'examiner.

Nous remercions le service de RMN du Professeur Barrans, et plus particulièrement M. Roussel, Ingénieur au CNRS, pour l'étude effectuée sur l'appareil Varian HA 100 du laboratoire de Chimie Physique de la Faculté des Sciences de Toulouse.

Partie expérimentale.

Les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil Varian A 60, le plus souvent en solution dans le deutérochloroforme et

TABLEAU V

Analyse élémentaire.

Sulfone	Calc. %					Tr. %				
n°	C	H	N	O	S	C	H	N	O	S
1	54,09	8,19	11,47	13,15	13,15	54,27	8,22	11,22	13,40	13,34
2	62,74	7,18	9,15	10,45	10,45	62,25	7,29	9,28	10,55	10,62
3	55,81	8,52	10,85	12,40	12,40	55,60	8,38	10,74	12,48	12,66
4	63,70	7,50	8,75	10,00	10,00	63,32	7,38	8,83	10,33	10,04
5	63,70	7,50	8,75	10,00	10,00	63,42	7,48	8,74	10,21	10,15
6	57,35	8,82	10,29	11,76	11,76	57,09	8,91	10,45	11,96	11,96
7	64,67	7,78	8,38	9,58	9,58	64,51	7,78	8,36	9,95	9,69
8	58,74	9,09	9,79	11,18	11,18	58,44	9,02	9,85	11,43	11,27
9	65,70	7,78	8,06	9,22	9,22	65,53	8,14	8,02	9,56	9,08
10	57,77	8,14	10,37	11,85	11,85	57,51	8,31	10,23	12,24	11,74
11	65,06	7,22	8,43	9,63	9,63	64,64	7,43	8,59	9,81	10,04
12	56,03	7,39	5,44	13,67	12,45	56,15	7,62	5,56	18,95 .	12,43
13	51,72	8,62	12,06	13,79	13,79	51,22	8,55	12,09	14,28	13,69
14	61,22	7,48	9,52	10,88	10,88	61,02	7,54	9,44	11,66	10,88
15	54,09	8,19	11,47	13,11	13,11	53,85	8,25	11,35	13,55	13,05
16	63,70	8,84	4,95	11,30	11,30	63,20	8,79	4,96	11,50	11,67
17	70,83	8,33	9,72		11,11	70,45	8,40	98,5		11,00

éventuellement dans le benzène (référence interne TMS); le découplage, par double résonance sur un appareil Varian H A 100. Les spectres IR (en pastilles de KBr ou en solution dans le chloroforme) grâce à un appareil IR 12 Beckmann.

Les points de fusion sont pris au banc Köfler.

Préparation des sulfones cycliques.

La méthode utilisée est celle mise en œuvre par Stork et Borowitz. Elle consiste à faire réagir en présence de triéthylamine, sous atmosphère d'azote, le chlorure de l'acide méthane sulfonique sur une des énamines en solution dans du dioxanne sec. La réaction est effectuée dans la glace tandis qu'on agite magnétiquement.

Une fois l'addition terminée, le mélange est abandonné pendant 48 h à la température du laboratoire. Le chlorhydrate de triéthylamine est filtré, lavé avec du dioxanne froid et sec: le dioxanne évaporé, l'huile restante est reprise par l'alcool absolu et est placé dans une chambre froide. Les cristaux sont filtrés et recristallisés jusqu'à ce que la température de fusion soit constante.

Dans un certain nombre de cas, une extraction à l'éther de l'huile de départ s'est avérée nécessaire (sulfone n° **10**) : l'extrait éthéré est ensuite repris par l'alcool absolu et les cristaux formés sont filtrés et séchés sous vide.

Toutes les microanalyses sont en excellent accord avec les structures proposées (tableau V).

Calcul de $\nu_{(SO_2)}$ symétrique à partir de $\nu_{(SO_2)}$ asymétrique.

Les paramètres de l'équation : $y = ax + b$ donnant la fréquence des vibrations symétriques à partir des fréquences des vibrations asymétriques sont déterminées à partir de la droite donnée par Bellamy et coll. (12, p. 865). Les valeurs de a et b sont prises respectivement égales à : 0,686 et 235,4. On a alors :

$$\nu_{sym} = 0{,}686.\ \nu_{asym} + 235{,}4.$$

Les valeurs expérimentales (tableau II) sont voisines de celles calculées; elles sont données, pour les conditions utilisées, à $\pm$ 1 cm^{-1}.

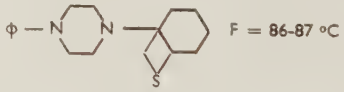
*Préparation de la sulfone n° **15**.*

La méthode que nous avons récemment décrite (27) concernant l'élimination basique du groupement phényle dans des N phényl pipérazines disubstituées dissymétriques nous permet d'obtenir la sulfone n° **15** à partir du dérivé n° **5**. La structure de ce composé est confirmée par les spectres d'infrarouge et de RMN; de plus on observe, la présence d'une bande NH à 3 320 cm^{-1} sur le spectre IR et un signal à δ = 2,78 ppm (1 H) sur le spectre de RMN.

*Réduction de la sulfone cyclique n° **5** par l'hydrure d'aluminium lithium.*

Une solution de 0,015 9 mole (5,10 g) de la sulfone n° **5** dans 50 cm^3 de tétrahydrofuranne sec, est ajoutée goutte à goutte à une solution dans l'éther éthylique sec (150 cm^3) de $LiAlH_4$ (1,57 g soit 0,041 4 mole). L'addition s'accompagne d'un échauffement du mélange. On chauffe ensuite à reflux pendant 1 h, abandonne le mélange à la température ordinaire pendant 39 h, et ajoute lentement 11 cm^3 d'eau puis 25 cm^3 de HCl 2 N.

L'extraction de la solution est effectuée en milieu basique après addition de 20 cm^3 de NaOH à 30 % (pH 12). Le produit extrait est séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le spectre IR du dérivé obtenu ne présente pas de bandes sulfones, ce qui nous a permis d'attribuer celles-ci sans ambiguïté (voir tableau II). Le spectre de RMN présente un large signal à 4,25 ppm (I = 1 H) et les bandes correspondant au methylène du sulfure cyclique sont confondues avec un des massifs du cycle pipérazinique.



F = 86-87 °C

17

Bibliographie.

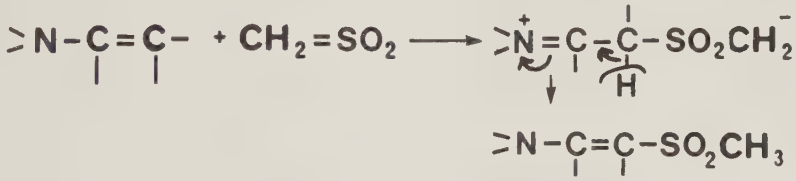
(1) H. Mazarguil et A. Lattes, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 319.
(2) G. Stork, *Abstracts of the XVI th National Organic Symposium*, Seattle Juin 1959, p. 52
(3) G. Stork et I. J. Borowitz, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 313.
(4) G. Opitz et H. Adolph, *Angew. Chem.*, 1962, **74**, 77.
(5) A. Risalitti, S. Fatutta et M. Forchiassin, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 1451.
(6) *a*) L. A. Paquette, *J. org. chem.*, 1964, **29**, 2851; — *b*) L. A. Paquette, *J. org. chem.*, 1964, **29**, 2854.
(7) I. J. Borowitz, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1146.

(8) I. J. Wallace, *Quart. Rev.*, 1966, **20**, 67.
(9) W. E. Truce et J. R. Norell, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **20**, 3231.
(10) L. A. Paquette et M. Rosen, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 4103, 4112.
(11) *a*) L. J. Bellamy, *The infrared spectra of complex molecules*, London, Methuem et Coll., 1964, p. 360; — *b*) C. N. R. Rao, *Chemical applications of infrared spectroscopy*, New York and London, Academic press., 1963, p. 304.
(12) P. M. G. Bavin, G. W. Gray et A. Stephenson, *Spectrochimica Acta*. 1960, **16**, 1312.
(13) L. J. Bellamy et Williams, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 863.
(14) Baxter, Cymerman-Craig et Willis, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 669.
(15) E. I. Snyder et B. Franzus, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1166.
(16) P. Laszlo et P. V. Ragué Schleyer, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1171.
(17) Jeff, C. Davis et Jr Thomas V. Van Auken, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 3900.
(18) G. Chalier, D. Gagnaire et A. Rassat, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 387.
(19) B. Braillon, J. Salaün, J. Gore et J. M. Conia, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 1981.
(20) J. A. Pople et A. A. Bothner By, *J. chem. Phys.*, 1965, **42**, 1339.
(21) A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn et B. Waegell, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 233.
(22) M. Barfield, *J. chem. Phys.*, 1964, **41**, 3825.
(23) *a*) V. F. Bystron et A. U. Stepanyants, *J. of Mol. Spectroscopy*, 1966, **21**, 241; — *b*) P. R. Carey et R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, 1968, **15**, 515.
(24) J. Meinwald et Y. C. Meinwald, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2514.
(25) K. B. Wiberg, B. R. Lowry et B. J. Nist, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1394.
(26) D. O. Harris, H. W. Harrington, A. C. Luntz et W. D. Gwinn, *J. chem. Phys.*, 1966, **44**, 3467.
(27) H. Mazarguil et A. Lattes, *C.R. Acad. Sci*, Paris, t. 267, 724.

Remarque : - La formation de la sulfone non cyclique 4 peut s'expliquer :

- soit par le mécanisme que nous indiquons plus haut : les échanges deutériés montrant que dans l'immonium intermédiaire le proton en 6 est très mobile ;

- soit par la formation directe d'un zwittérion à partir du sulfène :



Il n'existe pas encore de preuve absolue en faveur de l'un ou l'autre mécanisme , aussi les considérerons nous, comme également probables.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES AMINODIENES

CHAPITRE I

N° 20. — Énamines de la N-méthyl et de la N-phényl pipérazine. III. — Aminodiènes: synthèse et structure,

par H. Mazarguil et A. Lattes.

(Département de chimie INSAT et Laboratoire de pétroléochimie, UER de chimie organique, Université Paul-Sabatier, 118, route de Narbonne, 31-Toulouse.)

(*Manuscrit reçu le* 30.6.70.)

La synthèse d'aminodiènes, obtenus par condensations d'amines secondaires avec des cétones éthyléniques cycliques, conduit à des mélanges d'isomères dont les proportions ont été déterminées par spectrographie de RMN. Une variation sensible des proportions de ces isomères en fonction des différentes paramètres intrinsèques et extrinsèques est observée.

A notre connaissance et jusqu'à ces dernières années, il existe peu de références concernant la synthèse et la réactivité des aminodiènes. Celles de ces substances qui sont décrites peuvent être classées en deux catégories principales selon la structure du diène portant la fonction amine :

1° *Diènes aliphatiques* (analogues au butadiène).

Du fait de la nature même de tels diènes, on doit distinguer deux sous-groupes :

— le premier, où la fonction amine est du même côté des deux doubles liaisons conjuguées :

Exemples. diéthylamino-1 butadiène-1,3 :
diméthylamino-1 butadiène-1,3 :

$$Et_2N - CH = CH - CH = CH_2 \quad (1)$$
$$Me_2N - CH = CH - CH = CH_2 \quad (2)$$

— et le second, où la fonction amine se trouve située entre les deux doubles liaisons conjuguées (3), structure que l'on désigne sous le nom de « conjuguée croisée ».

Exemple : diméthylamino-2 butadiène-1,3 :

$$CH_2 = \overset{\displaystyle N(CH_3)_2}{\overset{|}{C}} - CH = CH_2$$

2° *Dienes cycliques.*

Dans cette catégorie la géométrie des cycles impose deux configurations relatives possibles aux doubles liaisons conjuguées :

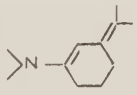
— dienes *s-cis* :

Exemples :

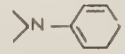
(4)

— dièmes *s-trans*, seulement lorsqu'il y a plusieurs cycles juxtaposés — comme dans de nombreux stéroïdes [$\Delta^{1(9)}$ octalone-2 (5) et références citées (6)] permettant aux doubles liaisons d'être dans deux cycles distincts — ou s'il existe un groupement carboné exocyclique.

Exemple :



Remarquons que, tout comme dans la catégorie des diènes aliphatiques, on peut s'attendre à des composés où la fonction amine est située entre les deux doubles liaisons (conjuguée croisée)



En vue d'apporter une contribution supplémentaire à la synthèse et à la réactivité des aminodiènes cycliques, nous avons entrepris une étude de la réaction de condensation de quelques cyclopenténones et de l'isophorone (triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 one-1) avec les N-méthyl et N-phényl pipérazines.

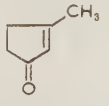
Nous avons déjà décrit (7) une sulfone cyclique obtenue à partir de l'aminodiène **8** préparé par condensation de l'isophorone et de la pipéridine : une étude plus complète de la réaction du sulfène sur ces énamines est actuellement en cours. Pendant notre étude, de nouveaux travaux concernant les aminodiènes (8, 9) et plus particulièrement des aminodiènes de l'isophorone, ont été publiés (10, 11). Ces derniers nous conduisent à présenter ici les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine.

Nous nous sommes attachés plus spécialement à établir la structure des produits résultant des réactions de condensation des cétones éthyléniques avec différentes amines secondaires.

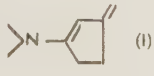
A. — Réactions de condensation d'amines secondaires sur quelques cyclopenténones.

I. — *Synthèse des aminodiènes.*

1° *Méthyl-3 cyclopentène-2 one* (12)



L'action des amines (pipéridine, morpholine, et N-méthyl pipérazine) sur cette cétone ne nous a pas permis d'isoler l'aminodiène correspondant car le produit obtenu est indistillable même dans les conditions les plus douces. Le spectre de RMN du mélange réactionnel, enregistré dans CCl_4 présente en plus des signaux de l'amine et de la cétone de départ, trois nouveaux signaux de très faible intensité situés à $\delta = 4{,}25$; 4,40; 5,19 ppm, attribuables, d'après les résultats obtenus avec la triméthyl-3,4,4, cyclopentène-2 one, respectivement : pour les deux premiers signaux aux protons du $= CH_2$ exo et pour le dernier, au proton vinylique. Le composé obtenu en très faible quantité présente donc la structure (I) :



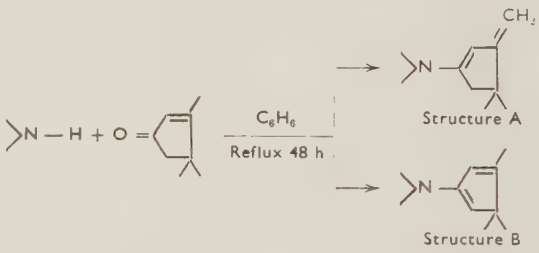
(I)

Le fait que l'on ne peut isoler l'aminodiène par distillation peut s'expliquer par une très grande aptitude à la polymérisation de ce composé mais aussi par suite d'une réaction possible de l'aminodiène formé avec la cétone de départ qui se comporterait alors comme un réactif électrophile (13).

Cependant, comme nous le verrons plus loin, il nous a été possible (voir partie expérimentale) d'isoler, après hydrogénation totale, une substance dont les spectres infrarouge et de RMN ainsi que l'analyse élémentaire, correspondent au dérivé de réduction du produit de condensation équimoléculaire.

2° *Triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one* (*)

La réaction de condensation des amines secondaires sur cette cétone nous a conduit à un mélange de deux aminodiènes de structure A et B : la structure A étant plus stable que la structure B par suite d'une plus grande coplanéité possible et d'une diminution de la tension du cycle :



Les rendements absolus restent faibles (voir partie expérimentale).

En vue d'obtenir surtout un aminodiène de type B (*s-cis*) nous avons été amenés à étudier la réaction de condensation avec la diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one.

3° *Diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one* (14)

La réaction de condensation conduite comme pour les autres cyclopenténones n'a donné aucun résultat: des essais effectués dans des conditions plus difficiles (reflux plusieurs jours dans du toluène en présence d'acide *p*-toluène sulfonique) n'ont pas donné davantage de satisfaction.

Cette dernière observation nous montre qu'il est très difficile, à partir d'une cyclopenténone, de préparer les diènes *s-cis*. Les deux doubles liaisons devant rester endocycliques il doit en résulter pour le cycle une tension considérable. On peut ajouter à cela une interaction stérique importante des CH_2 en α de l'amine avec le méthyle en 2 de la cétone (15).

L'absence de réaction peut donc être attribuée à la méthode mise en œuvre, cette dernière ne permettant pas de fournir une énergie suffisante pour passer au diène *s-cis*. Rappelons que le cyclopentadiène est préparé seulement dans de fortes conditions énergétiques : déshydrogénation du cyclopentane gazeux sur de l'alumine activée et des oxydes de molybdène et de chrome.

(*) Nous remercions M. le Professeur J.-M. Conia de nous avoir fourni un échantillon de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one ainsi que la méthode de synthèse de cette dernière (14).

II. — *Étude physicochimique des composés obtenus avec la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one.*

1° *Spectrographie infrarouge.*

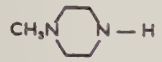
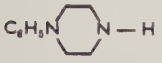
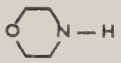
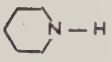
Les bandes principales, confirmant les structures proposées pour les produits obtenus sont données dans le tableau I.

Les résultats du tableau I sont conformes aux données de la littérature permettant de conclure à la présence de diènes (abaissement de la fréquence des $\rangle C = C \langle$ par conjugaison). D'autre part la présence de deux types de vibration d'élongation pour le $= C(H) - H$, dont une bande à 3 078 cm^{-1}, sont en faveur de l'existence d'un groupement méthylène fixé sur le cycle.

2° *Spectrographie de RMN.*

Les résultats obtenus par spectrographie IR sont confirmés par RMN. Le tableau II donne les attributions des différents signaux observés. A titre d'exemple, la figure 1 représente le spectre de l'aminodiène **1**.

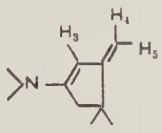
TABLEAU I

Amines	Aminodiènes N°	ν (—C=C—C=C<) cm^{-1} (a)	ν (=CH$_2$) cm^{-1} (b)	ν (=C(H)—) cm^{-1} (c)
	1	1 600	3 078	3 070
	2	1 600 (d)	(e)	(e)
	3	1 600	3 078	3 070
	4	1 593	3 075	3 070

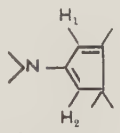
(a) Bande très intense présentant parfois un épaulement vers 1 615-1 620 cm^{-1} et aussi à 1 650 cm^{-1} (superposition des différentes bandes dues au diène).
(b) Intensité plus forte qu'à 3 070 cm^{-1}.
(c) Attribuée d'après les spectres infrarouge des énamines de la cyclopentanone : se présente ici sous forme d'un épaulement.
(d) Spectre enregistré en pastille de KBr. La bande due au phényle est superposée à celle du diène.
(e) Bande élargie à 3 075 cm^{-1}.

TABLEAU II

Spectrographie de RMN des aminodiènes de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one.



Structure A



Structure B

Aminodiènes N°	H-1 (a)	H-2	B % (f)	H-3	H-4	H-5	(CH_3) (B) (b)	(CH_2) (A)	$C(CH_3)_2$ (A)	$C(CH_3)_2$ (B)	B % (g)
1	5,88	4,89	8	5,02	4,43	4,22	1,78 (d)	2,38 (c)	1,15	1,05	8
(h)	5,82	4,75		4,92	4,32	4,14	1,77 (d)	2,32	1,13	1,02	
2	5,95	(e)		5,1	4,5	4,27	1,80 (d)	2,38	1,17	1,06	7
3	5,89	4,90	9	5,05	4,45	4,25	1,78	2,38	1,17	1,06	10
4	5,89	4,90	6	5,05	4,43	4,12	1,78	2,38	1,16	1,05	7

(a) Les déplacements sont exprimés en δ (ppm) et mesurés en solution dans $CDCl_3$ (référence interne TMS).
(b) J ≃ 1,5 Hz.
(c) Ce signal est en partie masqué par un des massifs des protons pipéraziniques.
(d) Doublet.
(e) Peu visible dans ce spectre, mais on observe à 3,04 ppm un massif dont l'intensité correspond à 7 % de l'intensité totale des 8 protons pipéraziniques (l'unité étant évaluée sur les protons du groupement phényle).
(f) Pourcentages déterminés d'après l'intensité des protons H_1 ou H_2.
(g) Pourcentages déterminés d'après l'intensité de $(CH_3)B$.
(h) Spectre pris dans CCl_4.

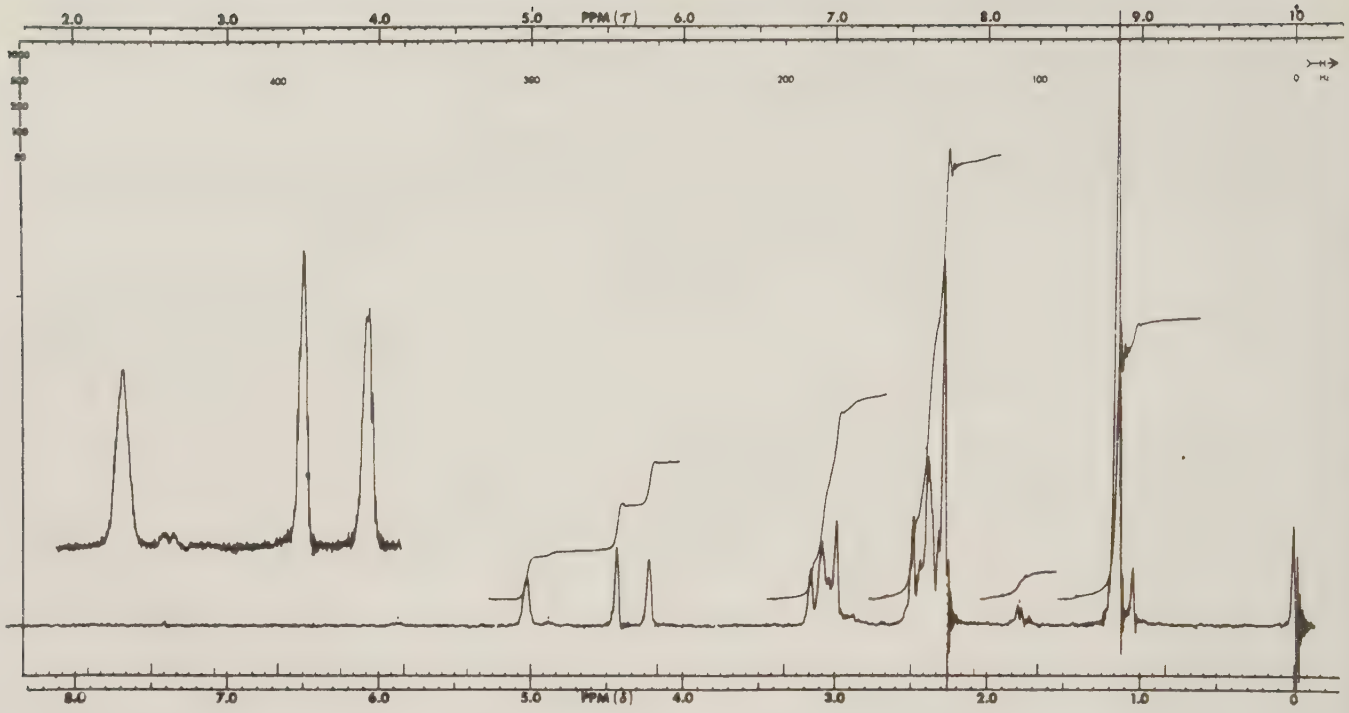


Fig. 1. — Spectre de l'aminodiène de la N-méthyl pipérazine et de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one.

Les positions relatives des signaux correspondant aux protons H_4 et H_5 (fig. 1) de la structure A ont été données d'après (11) et les résultats antérieurs concernant le spectre de RMN du N-diéthyl amino-1 butadiène-1,3. La structure B, présente en faible quantité (voir % dans tableau II), est confirmée par la présence de deux petits signaux dans la région des protons éthyléniques. L'attribution de ces derniers est faite par analogie :

— le signal à 4,89 ppm : par comparaison à celui du proton éthylénique de l'énamine de la N-méthyl N'-(cyclopentène-1 yl) pipérazine (7).

— le signal situé à champ plus faible : par comparaison à celui du proton éthylénique de l'amine β,γ-insaturée obtenue par réduction de l'aminodiène A;

— un signal attribuable aux protons du méthyle situé en 3 (δ = 1,78 ppm) qui montre que ceux-ci possèdent un déplacement comparable à ceux de l'amine β — γ insaturée.

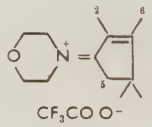
L'intégration de ces différents signaux confirme ce mode d'attribution.

3° *Spectrographie UV.*

La prédominance de la structure A (*s-trans*) est confirmée également par UV : ε = 15 200 (produit n° **3**); ce sont en effet les dérivés *s-trans* qui ont en général le coefficient d'extinction moléculaire le plus élevé (17).

III. — *Étude de la deutériation par* CF_3COOD.

Un échantillon du produit n° **3** (voir partie expérimentale) est traité par l'acide deutérotrifluoroacétique en vue de prouver l'existence de structures A et B : la deutériation devant nous conduire à un seul sel d'immonium **3'**. Le spectre de RMN pris dans $CDCl_3$ montre que la deutériation est presque complète (disparition des signaux correspondant aux protons éthyléniques).

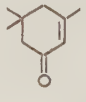


$CF_3CO\,O^-$

3'

On observe par contre une incorporation quasi totale de deutérium en 2, avec toutefois une faible deutériation (environ 10 et 6 %) probable en 5 et 6 respectivement. On note en outre la présence de protons méthyléniques en 5 et d'un groupe CH_3 en 6 (respectivement à δ = 3,02 et δ = 2,18 ppm). De plus on n'observe qu'un seul signal pour $C(CH_3)_2$ (δ = 1,25 ppm); ce dernier fait, ainsi qu'une légère deutériation en 5, confirme l'existence d'une structure B pour l'aminodiène.

B. — Réaction de condensation d'amines secondaires sur l'isophorone (triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 one).



I. — *Synthèse d'aminodiènes.*

Le tableau III montre que le rendement en aminodiène est fortement amélioré par la présence d'acide *p*-toluène sulfonique : l'utilisation de ce dernier est exclue pour la préparation des aminodiènes à partir des cyclopentènones, par suite de polymérisation.

On doit aussi noter que les proportions des différents isomères dans le mélange obtenu sont indépendantes de la présence de catalyseur comme le montre l'étude des spectres de RMN et infrarouge.

TABLEAU III

Constantes physiques des aminodiènes de l'isophorone.

N°	Rdt °/o		Eb ou F inst. °C	Litt.
	Milieu neutre	Milieu acide		
5	22	66	100-1/1	
6	25		97-98 (*)	
7	30	50	136-138/11	107-110/2 (10*b*)
8	25	45 à 50	127-128/12	105-108/1 (10*b*)

(*) Recristallisé dans l'éther éthylique anhydre.

II. — *Étude physicochimique.*

1° *Spectrographie infrarouge.*

Dans la région des vibrations d'élongation des $\rangle C = C \langle$ on observe la présence de plusieurs bandes (fig. 2); ceci est toutefois prévisible, les diènes pouvant donner une absorption complexe dans la région comprise entre 1 600 et 1 650 cm^{-1} (voir partie expérimentale).

L'attribution individuelle des bandes semble donc aléatoire : chacune pouvant être la superposition de deux ou plusieurs autres (18) appartenant à un ou à deux isomères différents.

On doit noter cependant une variation d'intensité-relative de ces dernières selon la nature de l'amine, celle-ci entraînant parfois une variation dans les proportions des différents isomères (tableau IV).

On constate ainsi que si le pourcentage de l'isomère A (CH_2 exo) croît, la bande située à 1 613 cm^{-1} (pour la pyrrolidine : 65 % d'isomère exo d'après littérature) et celle à 1 618 cm^{-1} pour la N-phényl pipérazine (60 % d'isomère exo) augmentent en intensité, tandis que dans les mêmes dérivés la bande située à 1 584 cm^{-1} (pyrrolidine) et 1 592 cm^{-1} (phényl pipérazine) deviennent moins intenses. Pour les autres amines, la bande la plus intense est celle située à environ 1 590 cm^{-1}, puis celle à environ 1 620 cm^{-1}.

2° *Spectrographie de RMN.*

Les spectres de RMN que nous avons obtenus avec les différentes amines présentent tous le même aspect dans la région des protons éthyléniques : de plus ces spectres sont en tous points identiques à ceux décrits par N. Firell (11).

Le tableau IV donne les proportions des isomères obtenus et le déplacement des différents protons éthyléniques. La figure 3 représente à titre d'exemple la partie du spectre du produit n° **7** relative aux signaux des protons éthyléniques.

Le tableau V donne les déplacements des groupes CH_3, $C(CH_3)_2$, CH_2, appartenant aux différents isomères.

L'attribution des différents protons est confirmée par un effet de solvant et aussi par comparaison des déplacements à ceux des aminodiènes obtenus avec les cyclopentènones (voir plus haut).

Effets de solvant.

a) L'emploi du benzène comme solvant permet, par comparaison de la variation observée pour les déplacements chimiques des protons du produit **7** avec celle des protons aromatiques de la N-diméthylaniline (19) d'identifier les protons H_4 et H_5; ces derniers étant les plus éloignés dans le dipôle constitué par la molécule de soluté (isomère exo A) et de solvant.

Pour l'isomère endo C, le proton H_2 doit être le plus déblindé ($\Delta\delta = 0{,}10$ ppm) le proton H_4 étant déblindé seulement de $\Delta\delta = 0{,}03$ ppm, valeur voisine de celle observée pour les protons *ortho* dans la N,N-diméthylaniline.

On note cependant des différences importantes non expliquées dans le cas de l'aminodiène n° **6**.

b) L'utilisation de différents solvants : CCl_4, Et_3N, mélange Et_3N – solvant chloré,

— l'étude des produits à l'état pur,

— l'examen du comportement des spectres au cours du temps,

montrent une variation parfois importante des propor-

Fig. 2. — Spectres infrarouges des aminodiènes de l'isophorone et de la :
a) N-phényl pipérazine.
b) N-méthyl pipérazine.
c) Pyrrolidine.

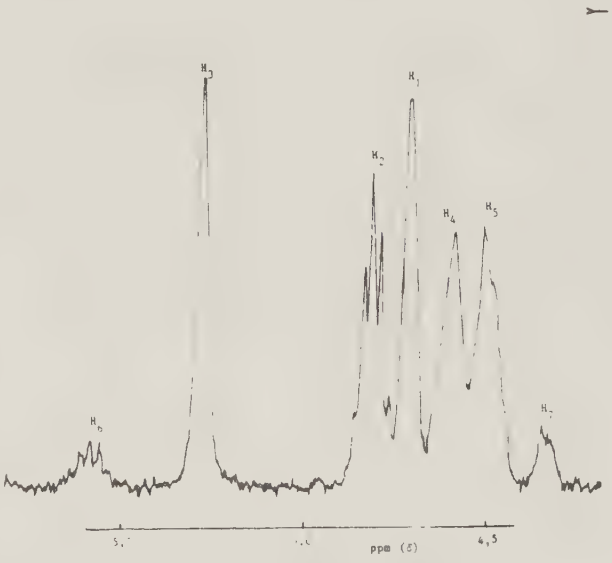


Fig. 3. — Spectre de RMN : protons éthyléniques de l'aminodiène n° **7**.

TABLEAU IV

Spectres de RMN dans $CDCl_3$ des aminodiènes de l'isophorone : déplacement des protons éthyléniques et % des différents isomères.

Aminodiènes	Structure A				Structure B			Structure C		
	H_3	H_4	H_5	%	H_6	H_7	%	H_1	H_2	%
5	5,32	4,63	4,50	32	5,63	4,38	12	4,75	4,84	55
6 (*a*)	5,37	4,65	4,55	61	5,66	4,44	7	4,80	4,87	30
6	5,39	4,60	4,60		5,65	4,45		4,81	4,86	
6 $\Delta\delta$	0,02	— 0,05	0,05		— 0,01	0,01		0,01	— 0,01	
7 (*a*)	5,31	4,61	4,57	35	5,61	4,38	15	4,75	4,85	50
7	5,34	4,82	4,73	30	(*b*)	(*b*)	14 (*c*)	4,75	4,95	56
7 $\Delta\delta$	0,03	0,21	0,16					0,03	0,10	
8	5,31	4,66	4,46	41	5,62	4,35	7 à 8	4,72	4,75	49

(*a*) Spectres effectués dans C_6H_6, $\Delta\delta = \delta(C_6H_6) - \delta\ (CDCl_3)$.
(*b*) Signaux peu apparents.
(*c*) Obtenu par différence.

TABLEAU V

Aminodiènes	A			B			C		
N°	α	β	γ	β	γ	δ	α	β	δ
5	2,03	0,94	1,97	0,94	1,78	1,73	2,03	0,94	1,71 (d) (*)
6	2,08	0,96	2	1,0	1,82	1,80	2,08	1,0	1,75 (d) (*)
7	2,00	0,94	1,95	0,97	1,78	1,75	2,03	0,97	1,71 (d) (*)
8	2,02	0,94	1,96	0,97	1,77	1,72	2,03	0,97	1,70 (d) (*)

(*) J = 1,4 Hz.
(d) Doublet.

tions des différentes formes suivant les conditions d'enregistrement.

Ceci nous amène à formuler quelques réserves concernant les résultats précédemment parus dans la littérature et nous incite à approfondir ce phénomène.

Cette remarque ne change rien aux attributions que nous avons faites en infrarouge, ni aux conclusions précédentes.

III. — *Comparaison avec les aminodiènes obtenus à partir des cyclopenténones.*

Les déplacements des protons éthyléniques H_3, H_4, H_5 de l'isomère A cyclopentényle servent à identifier ceux de l'isomère correspondant cyclohexényle. On doit noter cependant que l'écart entre les déplacements des protons H_4 et H_5 du diène exo cyclopentényle est deux fois plus important que celui observé pour les mêmes protons, dans le diène correspondant cyclohexényle : cette plus grande inéquivalence est attribuable à un blindage différent des protons H_4 et H_5 par la double liaison 1 — 2.

***

Conclusion sur la synthèse des aminodiènes et leur structure.

Bon nombre de résultats rapportés dans la littérature par différents auteurs (20, 21, 22) montrent qu'une double liaison exo dans un système cyclique à 6 chaînons est instable comparativement à une double liaison exo dans un système cyclique à 5 chaînons (une structure sp_2 pour un des atomes dans un cycle à 5 chaînons sera fortement

favorisée par rapport à une structure sp_3, le phénomène étant inversé pour les cycles à 6 chaînons). Par suite, toutes les réactions tendent à se produire de manière à éviter la formation ou la rétention d'une double liaison exo dans un système cyclique à 6 chaînons ne comportant qu'une seule double liaison.

Il existe d'autre part peu de travaux concernant les systèmes diéniques non hétéroatomiques analogues à ceux que nous rapportons ici.

Nos résultats : CH_2 exocyclique (90 %) dans les aminocyclopentadiènes et seulement au maximum 60 % de CH_2 exocyclique pour les aminocyclohexadiènes, semblent montrer que les conclusions de H. C. Brown concernant la rétention de la double liaison exo pour les cycles à 5 chaînons peuvent se comparer aux systèmes diéniques.

Cependant la remarque que nous avons faite concernant les effets de solvants en RMN (paragraphe *b*) montre qu'il faut être extrêmement prudent dans ce type de conclusions. En effet, outre les variations observées en fonction de l'amine déjà signalées (23), il y a lieu de tenir compte d'un équilibre tautomère éventuel susceptible d'être très déplacé dans un sens ou dans l'autre suivant le solvant utilisé.

Nos premiers résultats dans ce domaine indiquent qu'il est nécessaire de faire une étude complète de ces équilibres et des différents facteurs qui les conditionnent. C'est dans ce sens que nous avons orienté la suite de ce travail.

Partie expérimentale.

Les spectres de RMN ont été effectués sur un Varian A 60 ou T 60, en solution dans le deutérochloroforme sauf indications contraires (référence interne TMS). Les spectres IR (en pastille de KBr pour les solides ou en film pour les liquides) grâce à un appareil IR 12 Beckman. Les spectres UV sur un appareil Cary n° 15. Les rendements sont donnés par rapport à la quantité de produit obtenu à la distillation.

Préparation des cyclopentènones.

1° *Méthyl-3 cyclopentène-2 one.*

Cette cétone est préparée par cyclisation en milieu basique de l'hexane dione-2,5 selon la méthode décrite par B. J. Clarke (12), Rdt=45 à 50 %; Eb_{18}=81°; n_D^{25}=1,485 [Litt. (12) : Rdt=56 %; Eb_{10} = 55-58°; n_D^{25} = 1,4860].

RMN : H — C = C (m) : δ_H = 5,90 ppm ; >C = C — CH_3 : δ_{CH_3} = 2,15 ppm.

2° *Triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one.*

La méthode de synthèse est celle décrite par J.-M. Conia (14). Cependant un chauffage à 85-90 °C est suffisant au moment de la cyclisation de l'ester sur l'acide polyphosphorique. Après le lavage au bicarbonate de sodium, un lavage supplémentaire à l'eau de la cétone obtenue, évite la polymérisation de cette dernière au cours de la distillation et facilite également la synthèse de l'aminodiène (peu de résidu au moment de sa distillation).

Rdt = 70 à 75 %; Eb_1 = 35°.

Litt. (14) : Rdt = 75 %; Eb_{15} = 81°.

RMN : H — C = C< : δ_H = 5,82 ppm (q) ; >C = C — CH_3 : δ_{CH_3} = 2,05 ppm (d) (J = 1,5 Hz) ; — CH_2 — : δ_{CH_2} = 2,3 ppm (s) ; >C — $(CH_3)_2$: δ_{CH_3} = 1,21 ppm (s).

3° *Diméthyl-2,3 cyclopentène-2 one.*

Cette dernière est préparée selon (14) : le produit final obtenu présente les mêmes caractéristiques que celui décrit dans la littérature.

Préparation des aminodiènes.

Pour les aminodiènes préparées à partir des cyclopentènones, la méthode mise en œuvre est celle décrite par Stork (24) : pour la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one on chauffe à reflux dans du benzène pendant 48 h.

Pour les aminodiènes de l'isophorone, les rendements, la stabilité et la rapidité de la condensation sont augmentés par la présence d'acide *p*-toluène sulfonique utilisé en quantité catalytique : la durée du reflux est généralement de 48 h (10*a*).

N-méthyl N'-(diméthyl-4,4 méthylène-3 cyclopentène-1 yl) pipérazine **1**.

Rdt = 25 %; Eb_1 = 88-89°; n_D^{25} = 1,5375 (donné sous réserve).

Analyse $C_{12}H_{22}N_2$: Calc. %: C 75,6 H 10,69 N 13,60
Tr. : 75,2 10,59 13,36

N-phényl N'-(diméthyl-4,4 méthylène-3 cyclopentène-1 yl) pipérazine **2**.

Rdt = 26 %; $Eb_{0,5}$ = 150° produit très visqueux

Analyse $C_{18}H_{24}N_2$: Calc. %: C 80,60 H 8,96 N 10,43
Tr. 80,6 8,72 10,56

N-(diméthyl-4,4 méthylène-3 cyclopentène-1 yl) morpholine **3**.

Rdt = 35 %; $Eb_{0,8}$ = 78-79°.

Analyse $C_{12}H_{19}NO$:

Calc. %: C 74,46 H 9,85 N 7,25 O 8,44
Tr. : 74,38 9,98 7,52 8,05.

UV hexane : λ_{max} = 267,5 nm; ε = 15 200.

N-(diméthyl-4,4 méthylène-3 cyclopentène-1 yl) pipéridine **4**.

Rdt = 35 %; $Eb_{2,5}$ = 98 à 100°

Analyse $C_{13}H_{21}N$: Calc. %: C 81,70 H 11,00 N 7,34
Tr. : 81,21 10,93 7,56.

N-méthyl N'-(diméthyl-5,5 méthylène-3 cyclohexène-1 yl) pipérazine **5**.

Spectre IR : ν — C = C — C = C — = 1 591, 1 624, 1 657 cm^{-1}

Analyse $C_{14}H_{24}N_2$ Calc. %: C 76,40 H 10,90 N 12,70
Tr. : 76,05 10,82 12,80.

N-phényl N'-(diméthyl-5,5 méthylène-3 cyclohexène-1 yl) pipérazine **6**.

Spectre IR : ν — C = C — C = C — = 1 592, 1 619, 1 657 cm^{-1}, $\nu_{(C=C)}$ du phényl : 1 580, 1 602 cm^{-1}.

Analyse $C_{19}H_{26}N_2$ Calc. %: C 81,00 H 9,92 N 9,22
Tr. : 80,72 10,05 9,00.

N-(diméthyl-5,5 méthylène-3 cyclohexène-1 yl) morpholine **7**.

Spectres IR : 1 592, 1 625, 1 657 cm^{-1} ; Litt. (10*b*) : 1 590, 1 620, 1 650 cm^{-1}.

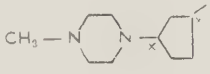
N-(diméthyl-5,5 méthylène-3 cyclohexène-1 yl) pipéridine **8**.

Spectre IR : 1 588, 1 621, 1 656 cm^{-1} ; Litt. (10*b*) : 1 585, 1 620, 1 650 cm^{-1}.

Hydrogénation complète des produits de condensation de la méthyl-3 cyclopentène-2 one avec les amines secondaires.

Au cours de la préparation de l'aminocyclopentadiène, lorsque la quantité théorique d'eau est formée, après avoir évaporé complètement le benzène, le mélange réactionnel est mis à hydrogéner à la pression atmosphérique sur du Pd/C en solution dans le dioxanne. L'absorption terminée on distille l'amine.

N-méthyl N'-(méthyl-3 cyclopentyl) pipérazine **9**.



Rdt = 35 %; $Eb_{19,5}$ = 120-121 °C; n_D^{25} = 1,4755.

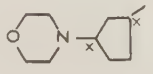
Spectre IR : pas de bandes dans la région comprise entre 1 550 et 1 800 cm^{-1}.

Spectre de RMN: ($CDCl_3$) à $\delta_{CH_2} = 2,46$ ppm : protons pipéraziniques; $\delta_{CH_3} = 2,25$ ppm : $>N-CH_3$; deux doublets centrés à $\delta = 0,97$ et $\delta = 1,01$ ppm ($J = 5,5$ Hz) correspondant au $-\underset{|}{C}-CH_3$.

Analyse $C_{11}H_{22}N_2$: Calc. % : C 72,50 H 12,09 N 15,38
Tr. : 72,37 12,20 15,65.

La présence de ces deux doublets est attribuée aux deux diastéréoisomères possibles (présence de deux carbones asymétriques) le fait que leur intensité soit égale nous montre qu'ils existent en quantité égale dans le mélange.

N-(méthyl-3 cyclopentyl) morpholine **10**.

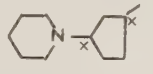


Rdt = 30 %; $Eb_{18} = 110$ °C; $n_D^{25} = 1,4707$.
Spectre IR: pas de bandes situées entre 1 550 et 1 800 cm^{-1}.
Spectre de RMN: ($CDCl_3$) deux doublets ($J = 5,5$ Hz) centrés à $\delta = 0,98$ et 1,02 ppm attribués au méthyle en 3 (diastéréoisomères).

Analyse $C_{10}H_{19}NO$:

Calc. % : C 71 H 11,22 N 8,29 O 9,47
Tr. : 70,66 11,29 8,51 9,54.

N-(méthyl-3 cyclopentyl) pipéridine **11**.



Rdt = 38 %; $Eb_{19,5} = 105$ °C, $n_D^{25} = 1,4715$.
Spectre IR: pas de bande comprise entre 1 550 et 1 800 cm^{-1}.
Spectre de RMN (dans CCl_4) deux doublets ($J = 5,5$ Hz) centrés à $\delta = 0,95$ et $\delta = 0,98$ ppm attribués au méthyle en 3 (diastéréoisomères).

Bibliographie.

(1) K. Bowden, J. E. A. Braude, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 45.
(2) L. A. Paquette et M. Rosen, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 4102.
(3) M. L. Farmer, W. E. Billup, R. B. Greenlee et A. N. Kurtz, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 2885.
(4) B. B. Millward, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 26.
(5) J. Smuskovicz, *Advances in organic chemistry, Methods and Results*, Interscience Publishers, New York, 1963, **4**, 2, 105.
(6) G. Stork et G. Birnbaum, *Tetrahedron Letters*, 1961, n° 10, p. 313.
(7) H. Mazarguil et A. Lattes, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3713.
(8) Léo A. Paquette et Robert W. Begland, *J. org. Chem.*, 1969, p. 2886.
(9) N. F. Firrell et W. Hickmott, *J. chem. Soc.*, C, 1968, p. 2320.
(10) *a)* G. Opitz et W. Merz, *Liebigs, Ann.*, 1962, **652**, 139 : — *b)* H. Nozoki, T. Yamaguti, S. Ueda et K. Kondo, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 1445.
(11) N. F. Firrell et P. W. Hickmott, *J. chem. Soc.*, B, 1969, p. 293.
(12) B. J. Clarke et R. P. Hildebrand, *J. Inst. Brew.*, 1967, p. 60.
(13) N. J. Leonard et W. J. Musliner, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 639.
(14) J. M. Conia et M. L. Leriverend, *Tetrahedron Letters*, 1968, **17**, 2101.
(15) F. Johnson, *Chemical Reviews*, 1968, p. 380.
(16) J. L. Bellamy, *The infrared spectra of complex molecules*, London, Methuen et Co, 1964, 34 et 42.
(17) E. L. Eliel, *Stereochemistry of carbon compounds*, New York, McGraw-Hill, 1962, p. 332.
(18) D. Howard Stidham, *Spectrochim. Acta*, 1965, **21**, 23.
(19) J. Ronayne et D. H. Williams, *J. chem. Soc.*, (B), 1967, p. 540.
(20) H. C. Brown, J. H. Brewster et H. Shechter, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 467-474 et références citées (10).
(21) R. Fleck, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 439.
(22) H. C. Brown, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 439.
(23) N. F. Firrell et P. W. Hickmott, *J. chem. Soc.*, C, 1970, p. 716.
(24) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Tessel, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*. Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 1e trimestre 1971
Masson et Cie éditeurs, Paris.
Imprimé en France.

CHAPITRE II

ENAMINES DE LA N-METHYL ET DE LA N-PHENYL PIPERAZINE

VI - INFLUENCE DES SOLVANTS SUR L'ISOMERISATION DES AMINODIENES

par Honoré MAZARGUIL et Armand LATTES

(INSAT et UER de Chimie Organique, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne - 31 - TOULOUSE)

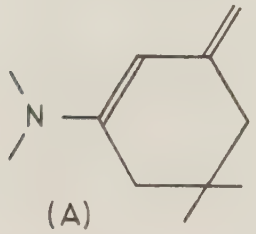
Les proportions des différentes formes isomères des aminodiènes de l'isophorone et de quelques amines hétérocycliques, varient en fonction du solvant et du temps.
L'isomérisation est acido-catalysée mais, à l'inverse des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone, les aminodiènes s'isomérisent même en présence de base. Le processus est alors beaucoup plus lent.

Après avoir étudié, dans une publication précédente (1), les facteurs qui conditionnent l'isomérisation des énamines de cétones substituées (isomérisation qui avait déjà fait l'objet de nombreux travaux) nous nous proposons dans ce mémoire d'examiner l'influence de différents solvants sur l'isomérisation des aminodiènes, influence qui ne semble pas, jusqu'à présent, avoir fait l'objet d'études particulières.

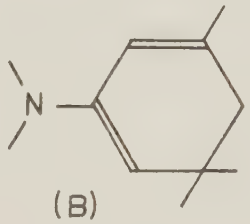
Nous nous sommes proposé d'examiner successivement les aminodiènes de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one-1 (I), de l'isophorone (II), et de diverses amines secondaires décrites par Hickmott et ses collaborateurs (2) et par nous-mêmes (3). Une étude par RMN des aminodiènes de la cyclopenténone (I) dans les différents solvants utilisés ci-dessous, ayant montré qu'ils ne subissent aucune isomérisation, nous nous sommes alors limités aux produits de condensation avec l'isophorone.

I - EXPOSE DES RESULTATS

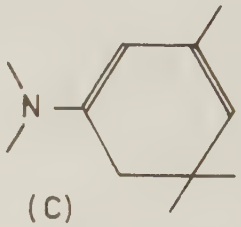
Comme nous l'avons indiqué cidessus, HICKMOTT et al. (2) ont déterminé la nature et les proportions relatives des isomères A, B et C des aminodiènes de l'isophorone



(A)



(B)



(C)

Ces mêmes auteurs ont examiné l'influence de différents substituants sur les proportions des formes endo, exo et conjuguée - croisée d'aminodiènes d'une série homologue (6). En rapprochant leurs résultats de ceux que nous avions nous-mêmes rapportés (3) on observe que des amines comme la pipéridine, la morpholine ou même la N-méthyl ou N-phényl pipérazine (3), ne conduisent pas aux mêmes proportions relatives d'isomères. D'autre part, on note également que l'aminodiène de la morpholine et de la benzyl-3 diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one, purifiée par recristallisation dans le méthanol, conduit seulement à une forme exo unique.

Un travail précédent nous ayant montré l'isomérisation possible d'énamines par l'intermédiaire d'une forme immonium, ainsi que le blocage de cette même isomérisation sous l'influence de bases suffisamment fortes, ou de méthanol, il semblait intéressant de réaliser la même étude sur des substrats diéniques. En effet, outre la possibilité d'acido-catalyse précédente, les dienes cycliques étudiés, du fait de leurs configurations, doivent être plus sensibles que les énamines à ce type d'isomérisation.

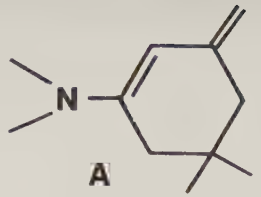
Les résultats rassemblés dans les tableaux I, II, III donnent respectivement les pourcentages des formes exocycliques, endocycliques et conjuguées - croisées des aminodiènes de l'isophorone dans différents solvants.

Les résultats rassemblés dans ces trois tableaux appellent les remarques suivantes :

1°) - A l'état pur, excepté pour l'aminodiène de la pyrrolidine où la forme exocyclique est la plus abondante quelque soit le solvant, le diène endocyclique l'emporte sur le composé exocyclique. *Ceci s'observe dans le cas des spectres enregistrés à la température ordinaire et immédiatement après la distillation.*

TABLEAU I

Pourcentages de forme exo :



A

1°) - selon l'amine

2°) - selon le solvant

amino-diène N°	solvant / amine	produit pur	$CDCl_3$ 4,806	tBuOH (a)	MeOH 32,6	CCl_4 2,22	C_6H_6 2,27	C_6H_{12} 2,01	Et_3N 2,42	CH_3COCH_3 20,7	CCL_4 (b) 2,23	max %	Min %	Différences extrêmes
1 A	Pyrrolidine	61	65	57		59→52 (7h)		55	55→57 (19 J)	61	57	65	52	13
2 A	Pipéridine	29	41		45	36→46 (24h)	37	38	30→45 (19 J)	37→48 (48h)	44	48	29	19
3 A	N-Méthyl Pipérazine	31	33	45	46	31→46 (24h)	40	35	31→47 (19 J)	48→51 (5 J)		51	31	20
4 A	Morpholine	33	35	46	(c)	47	34	45	33→47 (19 J)	46→50 (48 h)	46	50	33	17
5 A	N-Phényl Pipérazine		47			79→47 (37h)	75→48 (45h)	70→47 (18h)	93→50 (15 J)	56→44 (22 h)	44	93	44	49

- Les spectres des produits à l'état pur ont été enregistrés à température ordinaire immédiatement après distillation. Nous rapportons dans le tableau IV l'évolution des proportions des différentes formes pour une température de - 18°C.
- Les concentrations des solutions sont toujours comprises entre 25 et 30% en poids. Toutefois dans le méthanol, ces concentrations doivent être beaucoup plus élevées : de l'ordre de 70 à 80% en poids, afin de faciliter l'intégration.
- Lorsqu'il n'y a pas d'indication de temps, l'équilibre est atteint en moins de 30 minutes.
- Lorsqu'une évolution était possible au cours du temps dans un solvant donné, nous l'avons indiquée de la façon suivante :
  X→Y avec X et Y :proportions de A au début et à la fin de la mise en solution
  Zh et Zj sont les temps nécessaires pour atteindre Y% de la forme A en heures ou en jours.

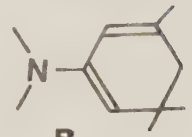
a)- les spectres dans ce solvant sont effectués 2 h après mélange, l'équilibre étant alors atteint.

b)- solution de CCl_4 contenant M/1000 d'acide trifluoroacétique (ε mesuré = 2,23). Les pourcentages donnés correspondent à l'équilibre : ce dernier est obtenu en 3 à 10 minutes , 25 minutes nécessaires pour le composé 5.

c)- le signal du OH de l'alcool méthylique empêche toute intégration valable.

TABLEAU II

Pourcentages de forme conjuguée-croisée :



B

1°) - selon l'amine

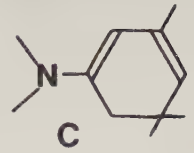
2°) - selon le solvant

Aminodiène N°	Amine \ Solvant	produit pur	$CDCl_3$	tBuOH	MeOH	CCl_4	C_6H_6	C_6H_{12}	Et_3N	CH_3COCH_3	CCl_4 (b)	% maxi.	% mini.	différences extrêmes
1 B	Pyrrolidine													
2 B	Pipéridine	6	10		4	5→10 (24h)	5	8	10→7 (19j)	7	9	10	4	6
3 B	N-méthyl Pipérazine	5	12	8	8	13→8 (24h)	4	10	4→6 (19j)	3→5		13	4	9
4 B	Morpholine	9	10	11	(c)	7	10	10	11→8 (19j)	7	8	11	6	5
5 B	N-phényl Pipérazine	7→10 (23h)				6→5 (37h)	8→7 (45h)	8→6 (18h)	0→13 (15j)	14	10	13	6	7

Les conventions adoptées pour l'élaboration du Tableau I ont été conservées pour le Tableau II. De plus :

d) - cet aminodiène ne donne pas de forme conjuguée - croisée.

TABLEAU III

POURCENTAGES DE FORME ENDO : 

1°) - selon l'amine

2°) - selon le solvant

Amino-diène N°	Solvant / Amine	Produit pur	$CDCl_3$	tBuOH	MeOH	CCl_4	C_6H_6	C_6H_{12}	Et_3N	CH_3COCH_3	CCl_4 (b)	% max.	% min.	différences extrêmes
1 C	Pyrrolidine	39	35	43		41→48 (7 h)		45	45→43 (19j)	39	35	48	35	13
2 C	Pipéridine	66	49		51	59→46 (24h)	58	54	60→48 (19j)	56→45 (48h)	47	66	45	21
3 C	N-Méthyl Pipérazine	64	55	47	46	56→46 (24h)	56	55	65→47 (19j)	49→45 (5j)		65	45	20
4 C	Morpholine	58	55	43		47 (e)	56	45	47→45 (19j)	47→43 (48h)	45	58	43	15
5 C	N-Phényl Pipérazine		46→43 (23h)			15→47 (37h) (f)	17→45 (45h)	22→47 (18h)	6→37 (15j)	30→42 (33h)	46	47	6	41

Les conventions adoptées pour l'élaboration des tableaux I et II ont été conservées pour le Tableau III.

De plus :

(e) - Le produit n'évolue pas dans le solvant

(f) - La réaction avec le tétrachlorure ne s'est pas encore produite dans ce cas là.

Cependant une étude en spectrographie de RMN effectuée sur les aminodiènes purs conservés à -18°C a montré une évolution dans les proportions d'isomères que nous avons résumée dans le tableau IV.

Les produits redistillés donnent les mêmes pourcentages d'isomères que lorsqu'ils sont fraichement préparés, mais ils évoluent à nouveau en redonnant les proportions indiquées dans le tableau IV.

Cette évolution des produits à l'état pur peut-être toutefois considérée comme un cas particulier du comportement de ces composés en milieu basique.

2°) - En solution dans la triéthylamine l'étude des spectres de ces solutions, maintenues à la température ordinaire pendant 19 jours, montre une égalisation des proportions exo-endo.

Pour le composé 5, dont la forme exo est presque exclusive, immédiatement après purification du produit brut de synthèse (+), il évolue de même lentement dans les conditions normales de température vers l'égalité des proportions des formes exocycliques et endocycliques. Il est donc vraisemblable que la forme exo est pratiquement la seule isolée par recristallisation dans Et_2O.

Ce résultat est à rapprocher de celui obtenu avec les énamines de la méthyl-2 cyclohexanone, où l'on remarque que dans l'éther le composé le plus substitué est isolable par cristallisation.

On doit cependant faire remarquer ici que l'isomérisation des aminodiènes se fait en milieu basique à la température ordinaire, alors que les énamines sont stables dans ces conditions (1), même à chaud.

3°) - En solution dans l'alcool méthylique ou tertiobutylique, solvants protiques d'acidité différente, l'égalisation des pourcentages des formes endo et exo demande une heure environ. Aucune égalisation n'a lieu dans ce milieu pour les énamines de cyclanones-2 substituées (1).

4°) - En solution dans les solvants halogénés, l'isomérisation des composés 2 et 4 s'effectue plus rapidement dans le deutérochloroforme (30 minutes au maximum) que dans le tétrachlorure de carbone (24 h environ). Cette différence peut toutefois s'expliquer par l'acidité du deutérochloroforme, ce qui est d'ailleurs confirmé par le fait que l'isomérisation devient également très rapide lorsque le tétrachlorure de carbone est acidifié par l'acide

---

+ La préparation de cet aminodiène effectuée dans les conditions habituelles, sans acide p-toluène sulfonique, donne d'égales proportions de forme endo et de forme exo.

TABLEAU IV

EVOLUTION DES POURCENTAGES DES ISOMERES AU COURS DU TEMPS (produits purs)
(T = -18°C)

Aminodiène N°	% Forme exo (A)	% forme endo (C)	% forme conjuguée croisée (B)	Temps (jours)
2	29	66	6 (+)	0
	39	51		17
	42	49		60
	50	44		130
3	31	64	5 (+)	0
	43	50		40
	51	41		88
	57	35		150
4	33	58	9 (+)	0
	46	46		60
	49	42		120

(+) pas de changement à la précision des déterminations par RMN.

trifluoroacétique (solution molaire à un pour mille). L'aminodiène 5 atteint alors l'équilibre(1:1)endo-exo en 13 minutes alors que trente minutes sont nécessaires pour obtenir l'équilibre entre l'isomère le plus substitué et le moins substitué de la N-phényl N'-(méthyl-2 cyclohexène-1 yl) pipérazine.

5°) - L'évolution de l'équilibre en fonction du temps des solutions benzéniques n'a pas été étudiéepour les aminodiènes 2, 3 et 4 proches de l'équilibre, mais l'égalisation des pourcentages des formes endo et exo est réalisée pour le composé 5 (plus éloigné de l'équilibre) en 45 heures. Des résultats analogues sont obtenus dans le cyclohexane et l'acétone.

Cet ensemble de résultats nous montre que l'isomérisation exo-endocyclique se réalise après un temps plus ou moins long : les solvants acides ou basiques, protiques ou aprotiques (MeCOMe), accélèrent l'évolution vers cet équilibre. Les résultats que nous présentons (isomérisation s-trans → s-cis) concernant les aminodiènes sont en tous points comparables à ceux obtenus par SAUER (4) et MUNK (5) où les solvants acides protiques donnent les meilleurs résultats.

II - ETUDE DES DIFFERENTS FACTEURS POUVANT INTERVENIR AU COURS DE L'ISOMERISATION DES AMINODIENES.

A - Facteurs intrinsèques :

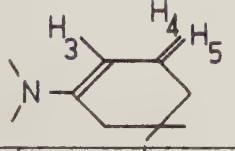
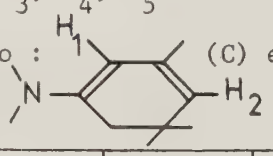
1°) - La comparaison des résultats obtenus avec les énamines de la méthyl-2 cyclopentanone et les aminodiènes de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one à ceux obtenus avec une énamine de la méthyl-2 cyclohexanone ou avec les aminodiènes de l'isophorone, met en évidence des facteurs intrinsèques dus à la nature de la cétone de départ. Ainsi l'absence d'isomérisation des énamines ou des aminodiènes cyclopenténiques est attribuable pour les premières aux facteurs déjà décrits (1) c'est-à-dire : obtention aisée d'un sel d'immonium, ou pour les seconds, à une tension trop élevée du cycle dans le cas de la forme endo.

2°) - L'examen de la dernière colonne des tableaux I, II, III, donnant les différences pour chaque forme entre la valeur maximum et la valeur minimum, révèle que cette variation est très importante seulement pour l'aminodiène 5 dont l'isomère exo peut être isolé à l'état pur. Pour ceux de la pipéridine, de la N-méthyl pipérazine et de la morpholine cet écart reste du même ordre (15 à 20%) : seul l'aminodiène de la pyrrolidine présente de faibles variations. Ces constatations et celles d'autres auteurs (6) selon lesquels le pourcentage de forme exo, la plus conjuguée, serait fonction du degré de recouvrement des orbitales du doublet

de l'azote et des électrons π de la double liaison α - β ce dernier étant plus élevé avec la pyrrolidine (7) qu'avec les autres amines, morpholine ou pipéridine - conduisent à penser que la facilité de l'isomérisation est également fonction du degré de recouvrement des orbitales.

3°) - L'étude du déplacement des protons éthyléniques (H_3, H_4, H_5) des formes exo et endo (H_1, H_2) des trois aminodiènes rassemblés dans le tableau V montre aussi qu'une augmentation du pourcentage de la forme endo est en relation avec un déplacement général des protons éthyléniques vers les champs faibles. Ces résultats, comparables à ceux des énamines correspondantes, sont attribuables à un important recouvrement des orbitales du doublet libre de l'azote et des électrons π de la double liaison en α - β . (On doit cependant noter que les déplacements des protons H_3, H_4 et H_5 ne sont pas ici directement fonction de la charge située sur les carbones qui les portent (8)).

TABLEAU V

Déplacements comparés en Hz des protons éthyléniques H_3, H_4, H_5 de la forme exo (A)  et H_1, H_2 de la forme endo :  (C) en solution dans $CDCl_3$

N°	H_3	H_4	H_5	A %	N°	H_1	H_2	C %	
1A (a)	295	267	256,6	65	1 C(a)	260,4	278	35	
3A	319,5	265,5	271	32	3 C	284	289,5	55,6	
4A	319,5	277	272	35	4 C	285	291	55	

(a) valeurs prises dans la littérature (2)

De plus si le recouvrement des orbitales π de la double liaison α - β et du doublet libre de l'azote est faible, la nature endo ou exo de l'aminodiène

TABLEAU VI

POURCENTAGE DES DIFFERENTS ISOMERES SELON LE TRAITEMENT THERMIQUE SUBI

Aminodiène N°	Traitement	Exocyclique	Endocyclique	Conjuguée-Croisée
2	4 jours à la température ordinaire	47	46	7
2(a)	immédiatement après distillation	28	66	6
2(a)	chauffé à 100°C pendant 10 h dans Et_3N	40	54	6
2(a)	chauffé pur à 100°C pendant 7 h	43	51	6
5(b)	chauffé dans Et_3N à 100°C pendant 7 h	43	51	6

(a) à partir du produit décrit à la première ligne

(b) composé initialement à 100% de forme exo.

sera déterminée par celle du diène ayant la plus grande stabilité c'est-à-dire le plus substitué , la présence de l'atome d'azote ne perturbant que faiblement cet équilibre.

4°) - La différence de comportement observée pour les aminodiènes 2 et 3 d'une part et 5 d'autre part, d'une même cétone, doit provenir d'une différence de solubilité des deux formes pour le composé 5.

En effet l'étude de l'isomérisation thermique des composés 2 et 5 par exemple (tableau VI) montre que ces produits tendent vers les mêmes proportions lorsqu'ils sont chauffés à l'état pur dans les mêmes conditions.

B - Facteurs extrinsèques

- Etude du déplacement des protons éthyléniques dans différents solvants

Le tableau VII rassemble les déplacements des protons éthyléniques des composés 1, 2, 3 et 5 dans différents solvants. Les protons du produit pur ou en solution dans la triéthylamine résonnent aux mêmes champs : pour le méthanol et l'acétone ces fréquences sont sensiblement différentes pour 1 et 2 mais identiques pour 3 et 4. Ces mêmes protons résonnent à des champs soit plus forts (dans le CCl_4) soit plus faibles (dans le deutérochloroforme) que dans les solvants précédents.

Le fait que l'acétone ou le méthanol donnent en général sensiblement le même déplacement chimique, les résultats obtenus avec ces mêmes solvants deutériés (8), la vitesse presque identique avec laquelle l'isomérisation endo-exo ou exo-endo s'effectue dans ces solvants, permettent de penser qu'ils solvatent de la même façon les aminodiènes. En effet, la liaison C-N présente un caractère de double liaison partielle comme le montre le signal unique des protons pipéraziniques pour l'aminodiène 5 ainsi que celui de l'aminocyclopentadiène de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one et de la N-phényl pipérazine, signaux qui sont à peine plus larges que dans le cas de la N,N'-diphényl pipérazine.

Ce phénomène suggère que la hauteur de la barrière d'inversion est basse et qu'un caractère partiel de double liaison C-N existe aussi du côté diénique. Ce caractère est augmenté par la solvatation par liaison hydrogène (due au méthanol ou à la forme énolique de l'acétone (8)), l'aminodiène pouvant dès lors se réarranger.

TABLEAU VII

DEPLACEMENT CHIMIQUE (Hz) DES PROTONS ETHYLENIQUES DES COMPOSES 1, 2, 3, 5

Proton	solvant aminodiène N°	Produit pur	Et_3N	CD_3OD (a)	CH_3COCH_3	CCl_4	CCl_4 (b)	$CDCl_3$
H_3	1	294	295	297	294	292	291,5	299
	2	315	315,4	318	315	310,5	312	318
	3	314	314,5	(e)	316	312	311	319,5
	5		320	321	322	316	316	322
H_4	1	262	262	262,4	261	260	259,5	266
	2	272	272	272	270	267	268	273
	3	272,5	272,5	(e)	274	269	269	276
	5		276	275	276	273	273	279
H_5	1	254	255	253	251	252,5	252	257,5
	2	266,5	266,4	266	264,5	263	263	267
	3	267,5	267	(e)	268	264	264	271
	5		271	270,5	270	267	268	272,5
H_1	1	258	259	(c)	258	256	255	261,5
	2	281,5	281,4	(c)	281	277	278	283
	3	280	280,5	(e)	282	278	278	284
	5		(d)	(c)	288	283	283	288
H_2	1	274,5	275	276,5	274	272,5	272,5	278
	2	284,5	284	(c)	283	280,5	281	286
	3	285,5	285	(e)	286	283	282	289,5
	5		(d)	287	289	286	286	291

(a) Dans CD_3OD on utilise 150 mg d'aminodiène pour 0,4 cm3 du solvant deutérié

(b) CCl_4 contenant M/1000 de CF_3COOH

(c) Les signaux sont masqués par le OH dû à l'échange isotopique

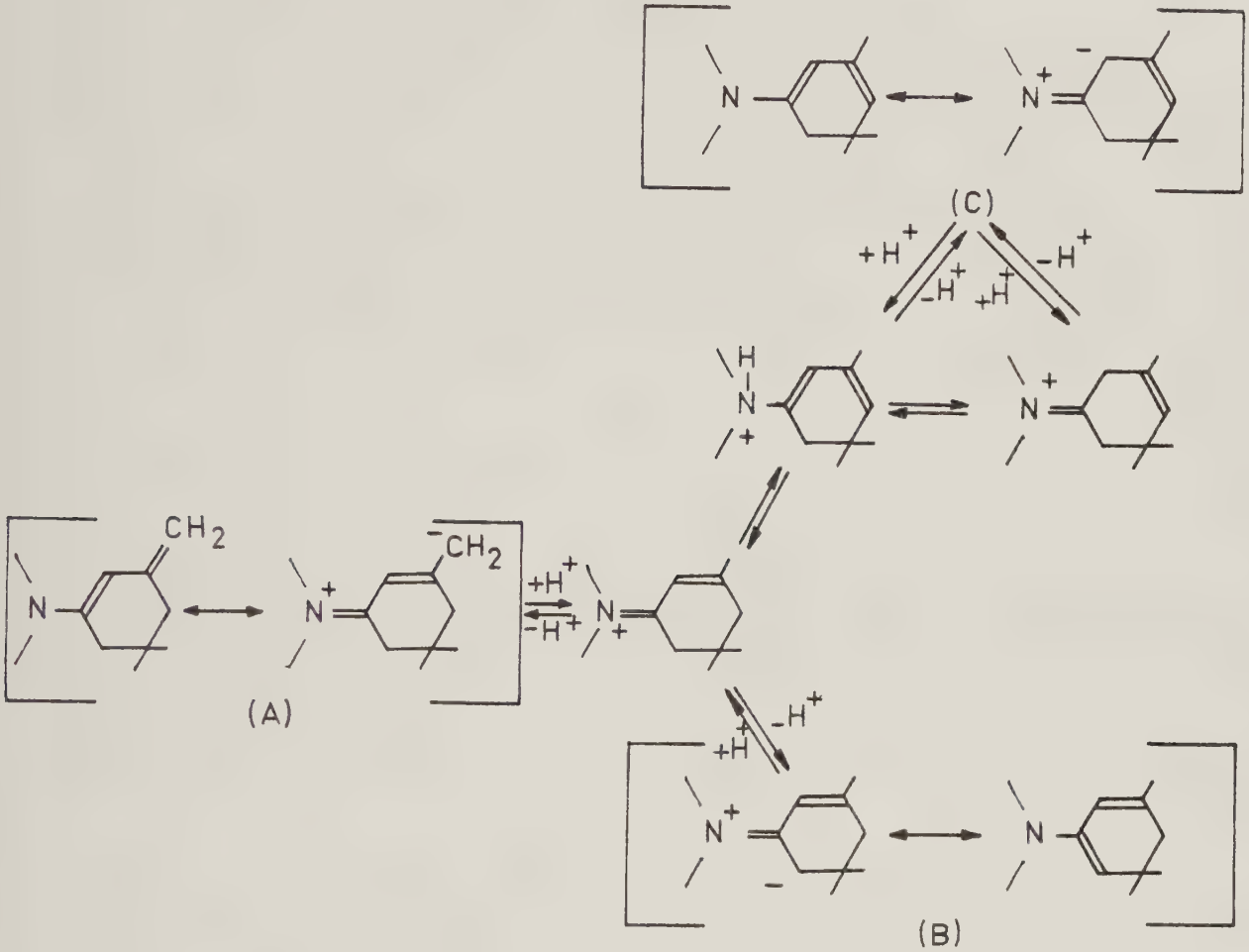
(d) Les signaux correspondants à H_1 et H_2 ne sont pas bien séparés

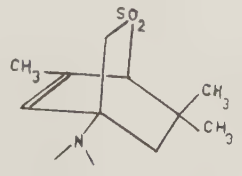
(e) La solution est trop concentrée pour que les déplacements puissent être pris en considération.

III - MECANISME D'ISOMERISATION

A) - Solvants halogénés : CCl_4 ou $CDCl_3$

Dans ces solvants, par suite de la présence de traces d'acides, la protonation et déprotonation expliquent l'apparition, par exemple à partir de la forme exo, de forme endo et conjuguée-croisée (et inversement) par l'intervention de formes immoniums.



On voit ainsi que les formes A et C peuvent participer à l'équilibre, comme le confirment le passage de la forme exo à la forme endo et réciproquement, ainsi que la deutériation complète sur tous les carbones susceptibles de participer à l'équilibre. La réaction du chlorure de l'acide méthane sulfonique en présence de triéthylamine (9) a d'autre part montré qu'on obtenait 35% du composé :  , le seul isolé avec cet aminodiène.

B - Solvants aprotiques en l'absence de traces d'acides

L'isomérisation obtenue dans le benzène, le cyclohexane, la triéthylamine, comparée avec celle notée dans le tableau VI et obtenue par voie thermique seule, ou en milieu basique, montre l'établissement possible d'un équilibre même en l'absence d'acide.

Celui-ci s'établit plus rapidement que dans le cas des énamines substituées où dans les mêmes conditions s'il n'apparait pas d'évolution sensible des produits quelles que soient leurs proportions relatives.

Ceci est responsable de l'augmentation à la température ordinaire du pourcentage de la forme exo des aminocyclohexadiènes vraisemblablement par une conjugaison plus grande de l'aminodiène (A).

La forme endo étant prédominante après distillation ou après chauffage en milieu basique, montre une stabilité moindre du diène endo vraisemblablement par une diminution de l'interaction du doublet de l'azote avec la partie diénique de la molécule.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les produits que nous avons utilisés sont préparés selon la méthode que nous avons déjà décrite (3) : il en est de même pour le composé 5 que nous avons obtenu sous la forme exo pure par recristallisation dans l'éther.

Les spectres de RMN ont été effectués sur un Appareil Varian T 60, les protons éthyléniques étant étalés sur 250 Hz et intégrés avec une sensibilité égale à celle utilisée pour l'agrandissement. La référence interne utilisée est le TMS.

Les pourcentages des différentes formes endo, exo, conjuguée-croisée, sont calculés pour chaque isomère par le rapport de l'intensité d'un des protons éthyléniques de chaque forme sur la somme totale de ces mêmes intensités.

La figure 1 montre, par exemple, l'évolution à la température ordinaire dans le tétrachlorure de carbone du produit 5 entre l'instant initial et l'équilibre.

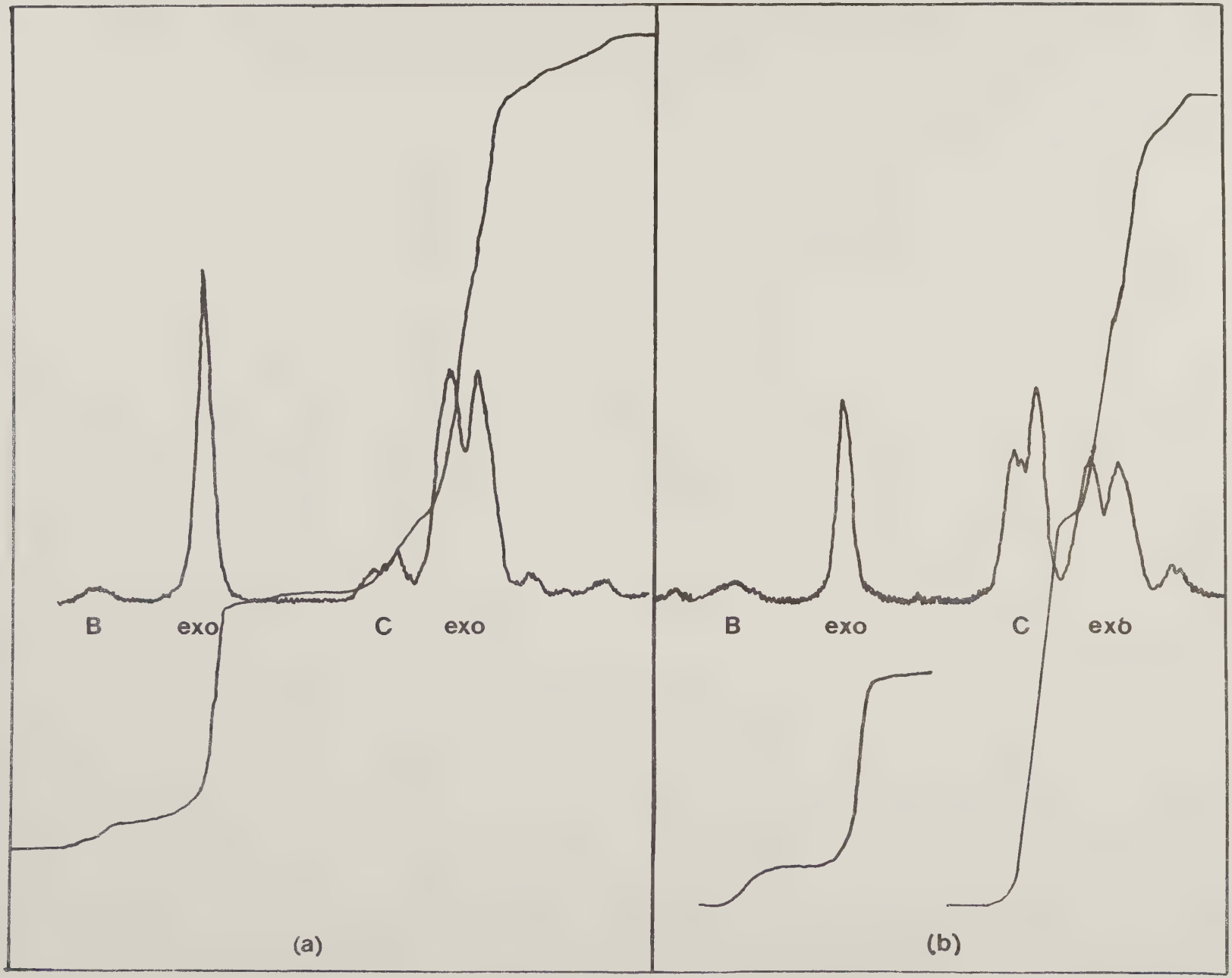


Figure 1

Protons éthyléniques des différentes formes isomères de 5
a) - avant équilibration

BIBLIOGRAPHIE

1) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Tetrahedron Letters, 1971, 15, 975

2) - N.F. FIRELL et P.W. HICKMOTT, J. chem. Soc., B, 1969, 3, 293

3) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., à paraitre

4) - J. SAUER et H. PRAHL, Tetrahedron Letters, 1966, 2963

5) - M.E. MUNK et Y.K. KIM, J. org. Chem., 1965, 30, 3705

6) - N.F. FIRELL, P.W. HICKMOTT, J. chem. Soc., C, 1970, 716, 719

7) W.D. GUROWITZ, A. JOSEPH, Tetrahedron Letters, 1965, 4433-4439

8) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, publications ci-après

9) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1969, 3713

CHAPITRE III

ENAMINES DE LA N-METHYL ET N-PHENYL PIPERAZINE VII.

REACTIONS D'ECHANGE HYDROGENE-DEUTERIUM D'ENAMINES ET D'AMINODIENES

par H. MAZARGUIL et A. LATTES
(E.R.A. au C.N.R.S. n° 264 "Composés azotés polyfonctionnels"
Département de chimie I.N.S.A.T., U.E.R. de Chimie Organique
Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne 31 -TOULOUSE)

RESUME

Les réactions de deutériation d'aminocyclopentadiènes et d'aminocyclohexadiènes ne s'effectuent pas de la même façon suivant les réactifs utilisés : acides deutériés ou solvants deutériés (CD_3OD et CD_3COCD_3). L'action des acides s'explique à partir de la formation d'un seul sel d'ène-immonium. Celle des solvants deutériés à l'aide de plusieurs facteurs parmi lesquels : densités de charge, géométrie, vitesse d'équilibration et réactivités différentes des formes isomères en équilibre.

Au cours de l'enregistrement des spectres d'énamines ou d'aminodiènes dans des solvants deutériés : tétradeutérométhanol ou hexadeutéroacétone nous avons pu constater un important phénomène d'échange sur certains sites des molécules examinées. Indépendamment du fait qu'il importe de reconnaître l'étendue de ces phénomènes et leur répercussion sur les études du type de celle exposée dans le mémoire précédent (9) cet échange présente un double intérêt :

- la connaissance du mécanisme doit permettre de mieux comprendre la réactivité générale de ces substances ;
- la deutériation sélective, suivie d'hydrolyse, est une nouvelle voie d'accès à des composés cyclaniques ou cycléniques sélectivement deutériés.

C'est pour cela que nous avons été conduits à étudier systématiquement l'échange hydrogène-deutérium des énamines et aminodiènes que nous avions préparés.

I - DEUTERIATION DES ENAMINES

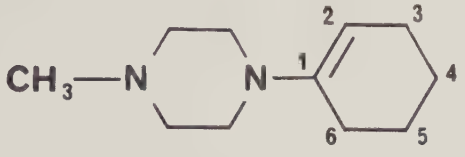
A - Par le tétradeutérométhanol : CD_3OD

Les spectres de RMN enregistrés en solution dans le deutérochloroforme ainsi que le spectre IR (en film liquide) d'un mélange équimoléculaire de tétradeutérométhanol et de N-méthyl N'-(cyclohexène-1 yl) pipérazine, montrent que l'incorporation de deutérium aux positions 2 et 6 est rapide. Le tableau I donne les résultats de la deutériation par le tétradeutérométhanol et l'hexadeutéroacétone.

On doit toutefois noter que, dans les conditions ci-après, la deutériation ne se produit pas avec l'isomère le plus substitué des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone ou de la méthyl-2 cyclopentanone, même après plusieurs jours de contact.

TABLEAU I

DEUTERIATION DE LA N-METHYL N'-(CYCLOHEXENE-1 YL) PIPERAZINE



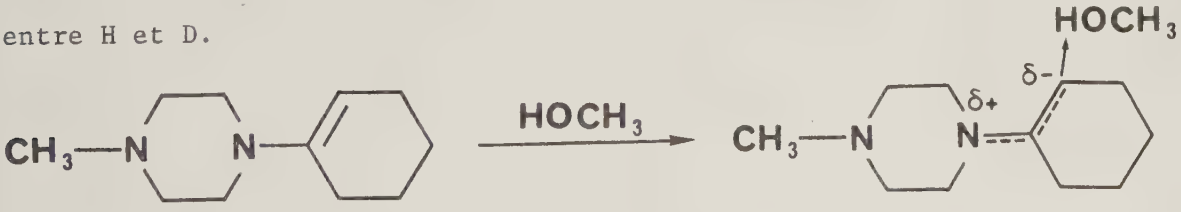
Solvant	$\frac{\text{Solvant}}{\text{Produit}}$(++)	% de deutériation (+) C - 2	C - 6	Temps
CD_3OD	1	50	25	3 heures
	2	64	47	4 heures
CD_3COCD_3	1	63	?	5 jours

(+) Dans tout cet article les pourcentages de deutériation sont calculés à partir de la deutériation complète du site considéré : deux protons à échanger en 6, un seul en 2.

(++) Les rapports solvant/produit représentent toujours les rapports molaires, sauf lorsque cela est précisé.
La proximité des valeurs des pK_a du tétradeutérométhanol et de l'hexadeutéro-acétone justifie le choix de ces deux derniers solvants.

Les résultats précédents peuvent s'expliquer à partir du modèle d'isomérisation que nous avons déjà indiqué dans une note précédente (1). Rappelons que les énamines de cétones substituées en α sont difficiles à isomériser dans l'alcool méthylique.

De plus, ils confirment que la solvatation se fait sur le carbone en β, stabilisant la forme limite dipolaire et permettent ainsi l'échange isotopique entre H et D.



Il est à remarquer que la solvatation sur le carbone en β peut se faire soit directement soit indirectement en étant précédée par exemple d'une N solvatation. En effet ces processus sont, selon nous, comparables à ceux de la protonation (2) ou de l'alkylation (3).

Enfin ces résultats sont en accord avec ceux d'auteurs déjà cités (7, 8) relatifs à l'importance des formes immonium dans ce type de mécanismes.

II - DEUTERIATION DES AMINODIENES

A - Aminocyclopentadiène de la morpholine

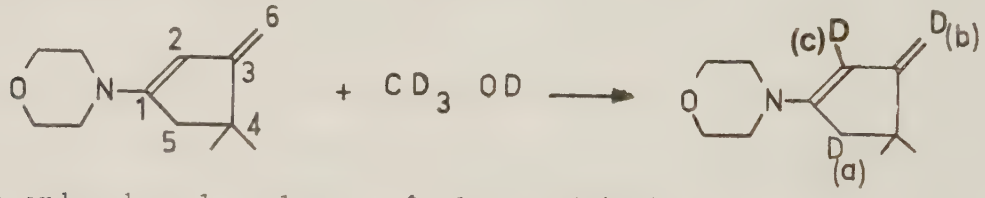
a) - Deutériation par le méthanol tétradeutérié

Les spectres de RMN d'un mélange équimoléculaire de l'aminocyclopentadiène de la morpholine et de tétradeutérométhanol enregistrés sans solvant, montrent que les protons en 5 sont échangés très rapidement. L'ensemble des résultats obtenus, en fonction du temps et de la quantité de solvant deutérié introduit, est rapporté dans le tableau II. On doit noter que la sélectivité de la deutériation n'est pas modifiée en présence de $CDCl_3$.

Le tableau II rassemble les résultats obtenus avec cet aminodiène.

TABLEAU II

Pourcentages de deutériation des différents sites :



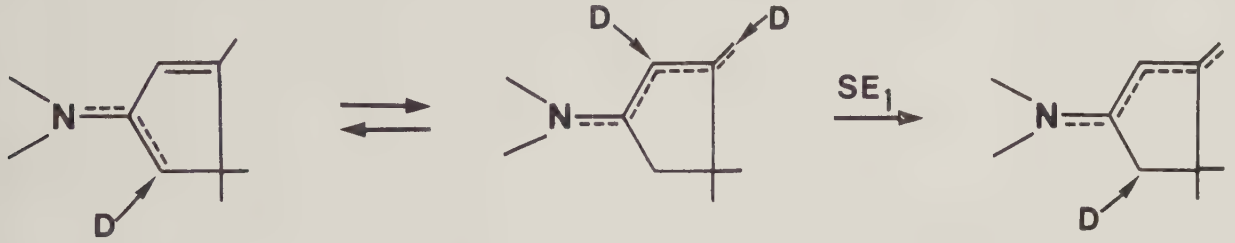
(a), (b), (c) : ordre dans lequel apparaît la deutériation sur les différents sites

Solvant	$\frac{\text{solvant}}{\text{aminodiène}}$	C_5	C_2	C_6	temps (mn ou h)
CD_3OD	1	49			5 mn
	1	39		10	1 h
	5	57	9	58	5 mn+
	5(++)	62	25	60	20 mn+
CD_3OD (+ $0,2cm^3 CDCl_3$)	1	46,5	0	32	18 h
CD_3COCD_3	3	66	40	50	30 h

+ Temps écoulé après addition d'une quantité égale à 4 moles de méthanol deutérié au mélange précédent 1/1 qui avait été conservé environ 5 heures.

++ L'expérience n'a pas été poursuivie par suite de la décomposition du produit, celle-ci devenant importante en présence d'un excès de méthanol.

Ces résultats montrent que les protons les plus faciles à échanger sont ceux situés en 5, le moins facile étant le proton en 2. La mobilité des protons en 5 doit être liée à l'importance de la conjugaison totale pour les aminocyclopentadiènes, en raison de la facilité avec laquelle une double liaison devient exo dans ces composés , la coplanéité du système étant alors favorisée (voir publication précédente : absence d'isomérisation dans les différents solvants (9)). On peut donc envisager pour la deutériation la suite de réactions ci-dessous:



L'existence d'une faible quantité de forme conjuguée-croisée (12) peut expliquer une deutériation en 5. L'importance de l'échange à ce site peut être attribuée à une très grande réactivité de cette forme. Nous reviendrons plus loin sur ce point particulier mais soulignons cependant que deux mécanismes principaux peuvent se superposer :

- un échange deutérié sur les sites négatifs :
- une substitution électrophile en α du groupement immonium, analogue aux substitutions électrophiles en α des carbonyles.

Ces mécanismes sont confirmés par le fait que pendant tout l'échange on observe toujours le spectre de l'aminodiène.

Rappelons pour mémoire (12) que l'incorporation de deutérium en présence d'acide trifluoroacétique deutérié se fait totalement en 2 et seulement très partiellement en 5 et 6. La deutériation dans ce dernier cas se fait, selon le schéma exposé plus loin, par formation d'un sel d'ène-immonium visible sur le spectre.

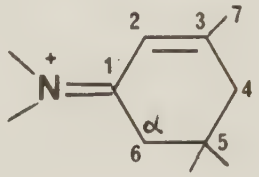
On doit noter ici la différence importante qui est observée dans l'ordre de deutériation des différents sites selon le procédé utilisé : *en milieu fortement acide c'est en 2 que la deutériation est la plus rapide ; les sites 5 et 6 étant les plus échangés en présence de solvants deutériés.*

b) - Deutériation par l'acétone hexadeutériée

L'échange isotopique sur l'aminocyclopentadiène de la morpholine, mis en présence d'acétone deutériée, se fait dans le même ordre que ci-dessus (tableau II). Ces résultats sont comparables, quant aux sites échangés, à ceux obtenus avec le tétradeutérométhanol bien que l'échange soit beaucoup plus lent.

B - Aminocyclohexadiènes des différentes amines

Des auteurs (13) ont montré que l'acide perchlorique ou trifluoroacétique conduisait à partir des différents aminodiènes isomères à un seul sel :



Ces mêmes auteurs ne précisent pas s'il y a deutériation sélective par CF_3COOD et se bornent à indiquer qu'ils observent une incorporation de deutérium en 2, 4 6 et 7. Nous avons pu observer que le spectre de RMN de l'aminodiène 4 (+) enregistré dans $CDCl_3$ en présence d'une faible quantité d'acide deutérotrifluoroacétique montre instantanément une incorporation de deutérium assez sélective conduisant respectivement à 34, 9,5, 25 et 11% de deutérium en position 2, 4, 6 et 7 de l'ène-immonium.

1 - Deutériation par des solvants deutériés

Pour les aminocyclohexadiènes, ces derniers étant constitués de trois isomères A, B, C en équilibre (tableau III), la détermination de l'ordre des sites de deutériation sera plus complexe car il faudra tenir compte de la participation de chaque forme à la deutériation et ensuite de la redistribution du deutérium par équilibration.

Nous avons vu que dans les solvants utilisés les aminocyclohexadiènes s'équilibrent très rapidement, plus rapidement que le temps nécessaire à nos observations. On peut donc admettre que les mélanges utilisés dans nos études sont constitués (sauf quand nous le préciserons) des trois formes A, B, C équilibrées (voir tableaux I, II, III, réf. (9)).

a) - Par le tétradeutérométhanol

Les spectres de RMN du mélange d'un des aminocyclohexadiènes et de tétradeutérométhanol, dans le rapport molaire 1/10, enregistrés 24 heures après mise en solution, montrent la disparition presque complète des protons éthyléniques et de ceux des sites saturés en C-4, C-6 et C-7 : ceci est confirmé et complété par les spectres de RMN et IR enregistrés après élimination du méthanol (CD_3OH) formé.

(+) Les formules des produits correspondant aux numéros indiqués sont rapportées dans le tableau III.

Sur les spectres IR on observe un abaissement de 10 à 20 cm^{-1} des différentes fréquences des doubles liaisons correspondant au système diénique et l'apparition de bandes dans la région comprise entre 2060 et 2270 cm^{-1} correspondant aux vibrations CD_3, CD_2, CD et =CD, =CHD et $=CD_2$ des aminodiènes deutériés.

L'étude des spectres de RMN, en solution dans CCl_4 après avoir éliminé le trideutérométhanol formé, montre, outre la disparition des protons éthyléniques et celle des CH_2 et CH_3 des différents isomères (excepté des CH_3 géminés), que la deutériation dépend aussi de la nature de l'amine utilisée. L'échange isotopique est presque complet (90%) pour le composé 1, à 80% pour les composés 2 et 3, et moins important pour le composé 4. L'aminodiène 5 n'a pas été étudié en raison de sa faible solubilité dans le tétradeutérométhanol pur.

Si l'on compare avec les proportions relatives des différents isomères pour chaque aminodiène étudié, *ce premier résultat nous montre que la deutériation est maximum pour les composés où la forme exo prédomine.*

b) - par l'hexadeutéroacétone

Les spectres de RMN des composés 2 et 5 effectués 5 à 10 minutes après mélange dans l'hexadeutéroacétone (rapport molaire solvant/aminodiène = 10) montrent que la deutériation s'effectue apparemment plus vite en 2 que sur le méthylène 7 ; le spectre de l'aminodiène 5, 24 heures après sa mise en solution, indique une deutériation de 85% sur les protons éthyléniques. La deutériation est presque totale également sur le méthyle (autre que les CH_3 en C-5) ou les méthylènes des différentes formes isomères après 18 jours de contact à -18°C sans qu'il y ait décomposition notable du produit.

Deutériation des aminocyclohexadiènes par une quantité équimoléculaire d'acétone deutériée.

Même dans ces conditions l'échange est encore très important. Avec le composé 5 par exemple, on observe une disparition presque complète des protons éthyléniques et de ceux des différents sites saturés autres que les méthyles géminés en 5.

c) - Etude de l'échange isotopique sur les différents sites en fonction du temps

- *Par le tétradeutérométhanol*

Cette étude, pour des quantités de tétradeutérométhanol égales au double de la quantité molaire en aminodiène, montre que l'incorporation de deutérium pour le composé 4 se fait d'abord sur les sites saturés (12% en 20 minutes).

Il n'est toutefois pas possible à ce stade de déterminer exactement le site échangé ; cependant, étant donnés les résultats obtenus avec les aminocyclopentadiènes, il est raisonnable de penser que l'échange commence par le site 6.

D'autre part une série de mesures effectuées sur les aminodiènes 2 et 4 permettent une étude de l'ordre dans lequel s'effectue la deutériation des différents sites par le tétradeutérométhanol.

Sur le tableau III, qui groupe les résultats de ces mesures, nous n'avons rapporté que les isomères (A) et (C). Bien que la forme (B) puisse intervenir dans la distribution du deutérium, nous ne la considérerons pas étant donné sa faible proportion dans le mélange qui nous empêche de déterminer l'importance de sa propre deutériation.

- *Par l'hexadeutéroacétone*

Le tableau III rassemble les différents résultats observés avec l'aminocyclohexadiène de la pyrrolidine 1 et avec l'aminocyclohexadiène de la morpholine 4. On doit noter que pratiquement tous les atomes de deutérium de la molécule d'acétone sont échangeables, ce qui confirme un échange par la forme énolisée.

Pour le composé 3, en présence d'hexadeutéroacétone, l'échange commence en 6, se poursuit sur 2 et enfin le méthylène 7 est échangé à son tour.

2 - *Deutériation des aminocyclohexadiènes par le tétradeutérométhanol dans le tétrachlorure de carbone*

Cette étude a été réalisée pour plusieurs raisons :

- solubilité du composé 5 ;
- influence d'un solvant halogéné dont on a vu précédemment le rôle dans l'isomérisation (9).

Le composé 5 a été choisi par suite de sa deutériation rapide et de sa faible réactivité avec le solvant halogéné (9) : aucune réaction n'est en effet constatée même après 20 heures à l'abri de la lumière et à la température ambiante.

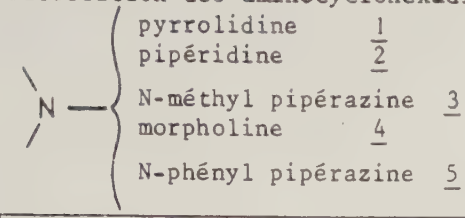
Les résultats d'étude en RMN d'un mélange de tétradeutérométhanol et d'aminodiène 5 (+), enregistrés dans CCl_4 en fonction du temps et de la quantité de solvant deutérié, sont rassemblés dans le tableau III. A titre de comparaison le comportement du composé 4 dans les mêmes conditions a été également rapporté.

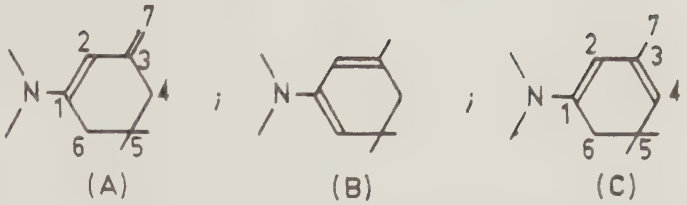
Dans l'expérience (d) il n'est pas possible d'observer s'il y a ou non deutériation de la forme endo car il n'y a encore que 25% de cette dernière.

(+) la comparaison des résultats de l'isomérisation obtenus dans le tétrachlorure de carbone ou dans la triéthylamine avec ceux obtenus au cours de la deutériation montre l'absence de forme conjuguée-croisée au départ pour le composé n° 5.

TABLEAU III

Deutériation des aminocyclohexadiènes





Agent de deutériation	Aminodiène N°	Rapport molaire: solvant deutérié / aminodiène	Temps	Sites échangés et % de deutériation			
				Isomère (A)		Isomère (C)	Sites saturés C-4 + C-6 + C-7 (A) + (C)
				C-2	C-7	C-2 + C-4	
CD_3OD	2	2	40mn	14,5	7	13	3,5
	4	2 (a)	800mn	18	18	18	18
		10	300mn	44	36	32	45
CD_3COCD_3	1	10	1h30	29	7	30	(b)
		10	16h	Egalisation des % deutériation sur les // sites			
	4	2	18h	0	0	0	12 (C-6)
		4	18h	25	5	25	(b)
		4	50h	Egalisation des % deutériation sur les ≠ sites			
CD_3OD (+ CCl_4)	5	2	10mn	15			
		2	11h	26	10	36	16
		4	(c)	39	30	36	27
		4	15h	54	45	45	36
		(d)		?	25	?	16
	4	2	2,5h	15	4,5	8(e)	18
		2	14h	26	24	25	20

(a) - Il en est de même avec tous les aminodiènes, après plus de 13 h de contact avec des quantités deux fois molaires de solvant deutérié.

(b) - Impossible à déterminer car masqué par CH_3COCH_3 (formée par l'échange)

(c) - 5 minutes après avoir ajouté une mole de CD_3OD à la solution précédente du tableau

(d) - Pour des raisons de solubilité : CD_3OD/CCl_4 = 2 (en volume). L'aminodiène 5 examiné est à l'origine sous forme exo pure.

(e) - L'échange en C-2 est apparemment plus rapide qu'en C-4.

En conclusion : la deutériation par une quantité stoechiométrique molaire de deutérométhanol dans le tétrachlorure de carbone utilisé comme solvant s'effectue dans l'ordre C-2 et C-7 pour les sites insaturés de l'isomère exo : lorsque l'ensemble des formes isomères sont présentes l'échange sur le site saturé 6 semble s'effectuer avant celui sur le site 2, mais si la forme exo est la seule présente à l'origine la deutériation débute en 2.

C - *Comparaison des résultats obtenus au cours des différents échanges deutériés*

L'ensemble des résultats exposés ici montre que la deutériation des aminocyclopentadiènes est plus facile à déterminer que celle des aminocyclohexadiènes et ceci essentiellement par suite de la présence, pour ces derniers, d'équilibres entre les formes A, B, C.

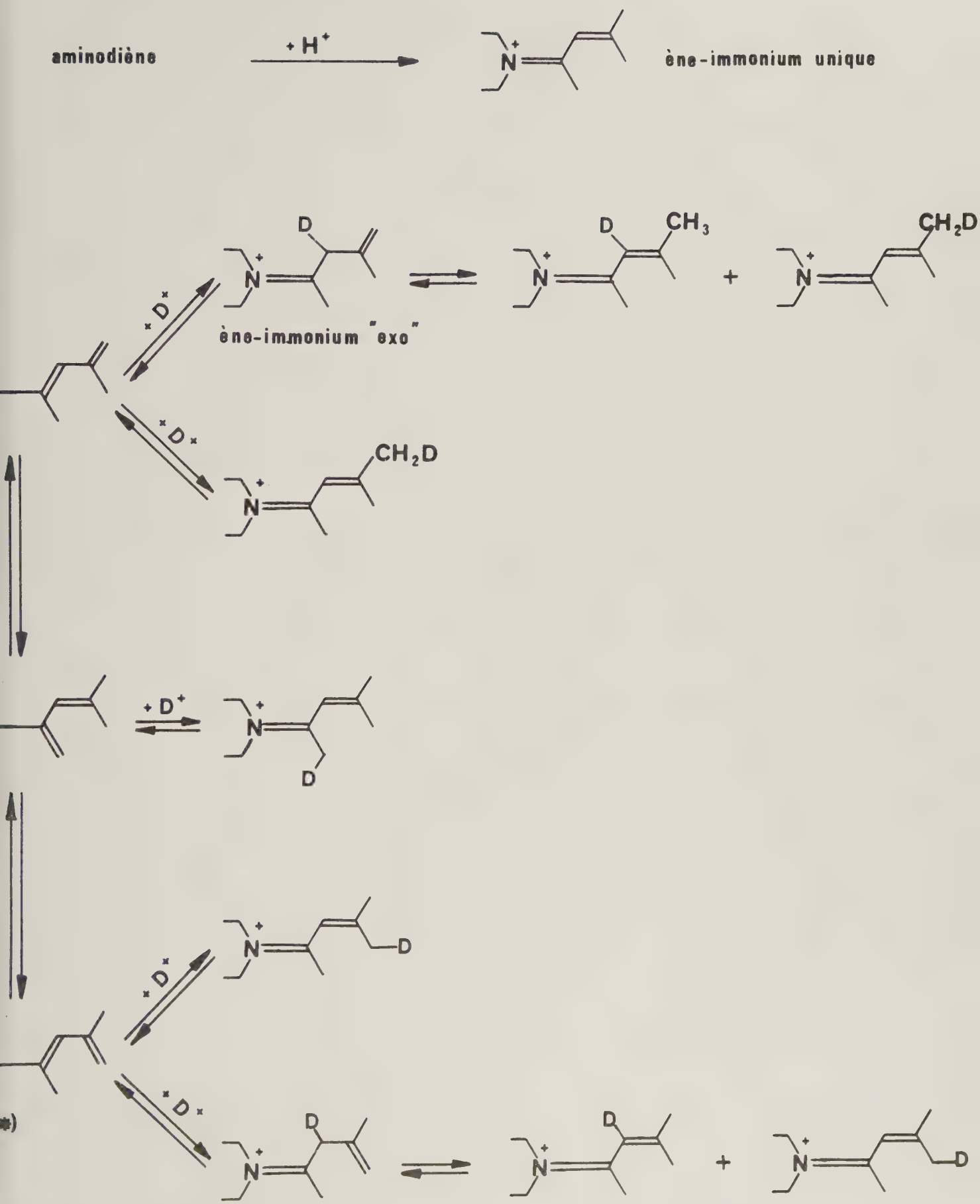
1 - Deutériation en milieu acide

Nous avons déjà signalé que la deutériation de l'aminocyclopentadiène en présence d'acide deutérotrifluoroacétique ne s'effectue pas aux mêmes centres que par les solvants deutériés. On doit cependant remarquer que celle-ci a lieu sensiblement de la même façon dans le cas des aminocyclohexadiènes. Le schéma réactionnel (p.81) permet d'expliquer la deutériation en milieu acide : il repose sur l'existence d'un seul sel d'ène-immonium visible par RMN.

Comme pour les énamines simples, la N-deutériation cinétique serait suivie de la formation d'une entité C-deutériée thermodynamiquement stable (15). On voit que les formes isomères permettent une distribution du deutérium sur les différents sites soit directement, soit par rééquilibration.

Les différences observées entre les cycles à 5 et 6 chaînons concernent surtout la sélectivité : deutériation presque exclusive en 2 pour les aminocyclopentadiènes, répartie en 2, 4, 6, 7 pour les aminocyclohexadiènes.

Ceci peut s'interpréter par le passage éventuel par un sel d'ène-immonium exo. Ce dernier qui suppose la présence simultanée de deux atomes de carbone sp^2 dans le cycle est plus favorisé dans les cycles à 5 chaînons que dans ceux à six chaînons. Dès lors, la sélectivité peut être ramenée à la compétition entre la perte de conjugaison, résultant de la formation de ce sel, et la possibilité d'existence de deux ou trois atomes de carbone sp^2 dans le cycle. Ajoutons à cela l'effet isotopique du deutérium qui est en faveur d'une migration préférentielle du proton en C-2 de l'ène-immonium exo vers le méthylène exocyclique. Cette dernière remarque explique la différence entre nos travaux et ceux de certains auteurs (14) qui concluent à une δ substitution préférentielle dans des cas analogues.



*) eulement avec les aminocyclohexadiènes

Remarque

La deutériation de l'aminocyclohexadiène 5 exo par CD_3OD dans CCl_4, qui débute en C-2, doit être attribuée à un cas particulier de la deutériation par les acides. Nous avons déjà signalé (1 et 9) le rôle de traces d'acide chlorhydrique dans CCl_4 dans le comportement de ces substances.

2 - *Deutériation par les solvants deutériés*

Les pourcentages de deutériation rapportés dans les tableaux II et III montrent que dans ces conditions les différences observées sont plus importantes.

- pour les aminocyclopentadiènes, l'ordre de deutériation est le suivant :

C - 5 > C - 6 > C - 2

- pour les aminocyclohexadiènes, cet ordre devient pour les deux isomères :

forme (A) C - 6 > C - 2 > C - 7

forme (C) C - 2 et C - 4 sensiblement à égalité.

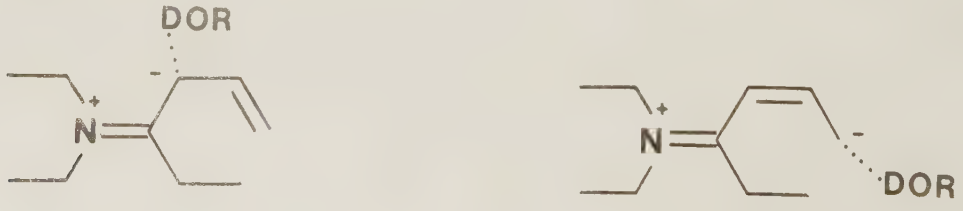
Pour la forme (C) il est impossible de préciser l'ordre de la deutériation sur les sites saturés.

Ces résultats sont valables quelque soit le solvant utilisé : l'hexadeutéroacétone étant apparemment plus sélective que le deutérométhanol .

Il est à remarquer que le C-5 et le C-6 des cyclopentadiènes sont équivalents respectivement au C-6 et C-7 des cyclohexadiènes.

Pour interpréter ces phénomènes il y a lieu de rappeler tout d'abord que le spectre de RMN des diènes dans les solvants deutériés ne montre pas la présence d'ène-immonium et que pendant tout l'échange, à la différence des expériences en milieu acide, on n'observe que le spectre des aminodiènes.

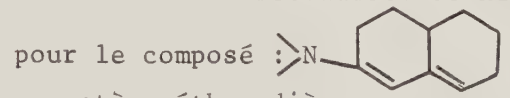
On conçoit cependant que dans certains cas l'état de transition soit voisin des intermédiaires réactionnels de la deutériation en milieu acide et que les mécanismes invoqués dans ce dernier cas puissent être étendus aux solvants deutériés. C'est ainsi par exemple que l'on peut expliquer la deutériation de la forme (C) à partir d'une solvatation préférentielle des formes polaires de l'aminodiène sur les sites négatifs :



Dans cette hypothèse, il est normal que la deutériation se fasse à égalité en 2 et 4 pour cette forme car la géométrie des cycles est voisine en raison de la présence de 3 atomes de carbone sp^2, à condition toutefois que les densités de charge sur les deux sites soient comparables.

Pour vérifier cette dernière hypothèse et retrouver l'ordre de deutériation pour les différents sites insaturés, nous avons été amenés à déterminer les charges localisées sur les différents carbones insaturés.

D - Calculs des charges sur les carbones insaturés pour les différents aminodiènes

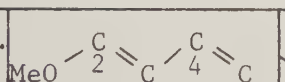
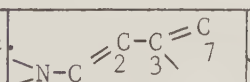
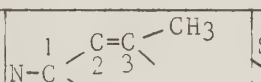
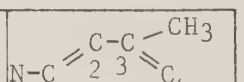
Des calculs de charges électriques sur les différents carbones d'un aminodiène (en utilisant la méthode des orbitales moléculaires de Hückel (H.M.O.)) ont été récemment effectués (4) pour le composé  et les résultats obtenus comparés à ceux d'un système éther diène.

Le tableau IV donne l'ensemble des résultats obtenus par H.O. HUISMAN et coll. (4) et par nous (+) pour les différents isomères.

Les valeurs utilisées pour ces calculs (intégrales coulombienne et intégrale d'échange) sont celles données par A. STREITWIESER (5).

TABLEAU IV

VALEURS DES CHARGES SUR LES DIFFERENTS ATOMES DE CARBONE DES DIENES

Struc. / Elt. N°	 éther (+)	diène	Struc. / Elt. N°	 forme (A) (+)	forme (A)	Struc / Elt. N°	 forme (B)	Struc / Elt. N°	 forme (C)
1		0,073	0	0,105	0,105	0	0,082	0	0,105
2		0,048	1		0,052	1	0,030	1	0,054
3	-0,071	-0,085	2	-0,126	-0,109	6	-0,128	2	-0,112
4		+0,006	3		0,007	3	0,060	3	0,045
5	-0,053	-0,042	7	-0,063	-0,055	2	-0,043	4	-0,093

(+) valeurs rapportées dans la littérature (4)

(++) ces valeurs s'appliquent aussi bien aux aminocyclopentadiènes qu'aux aminocyclohexadiènes.

+ Les auteurs remercient vivement Ph. CRASNIER pour l'aide apportée au cours du calcul HMO effectué sur IBM 7044.

D'après les résultats du tableau IV on voit que la charge est toujours plus élevée sur le carbone en β que sur le carbone en δ : cette différence étant plus importante dans le cas de la forme exc que dans le cas de la forme endo (C). Pour la forme croisée (B), la charge sur le carbone 6 est plus élevée que celle sur le carbone 2. Remarquons de plus que la charge sur le carbone 6 de la forme croisée, dont la valeur devrait être voisine de celles calculées sur le carbone 2 des autres formes isomères, est également plus élevée que celles-ci.

La première observation à retenir est que la deutériation par le tétradeutérométhanol et l'hexadeutéroacétone ont lieu dans le même ordre que la répartition des charges sur les différents carbones dans le cas des aminocyclohexadiènes.

Ceci peut s'interpréter à l'aide d'un mécanisme semblable à celui adopté par différents auteurs (4 et réf. citées) au cours d'études de réactions de dérivés analogues avec une série de composés électrophiles. Ces auteurs distinguent l'action de réactifs à charges formelles (comme le proton) qui se fixent intermédiairement en β puis préférentiellement en δ) de celles des autres réactifs électrophiles. Ces derniers subissent une attaque nucléophile à partir des sites de plus haute densité électronique.

Remarquons cependant que la deutériation importante observée sur le carbone 6 des cycles à 6 chaînons, tout comme celle sur le carbone 5 de ceux à 5 chaînons (sans commune mesure avec les proportions de forme conjuguée-croisée dans les mélanges) ne peuvent s'expliquer à l'aide de ce seul mécanisme que si l'on admet une réactivité beaucoup plus grande pour la forme conjuguée-croisée que pour les autres formes.

Dans le cas de l'aminocyclopentadiène, la deutériation ne suit pas exactement les valeurs des charges partielles : l'échange sur le carbone exo précédant celui sur le carbone 2. Dans l'hypothèse envisagée ci-dessous cela peut s'expliquer par la différence d'encombrement stérique en 2 et en 6 favorable à la réactivité en 6. Ce facteur serait compensé dans les aminocyclohexadiènes par la participation de la forme endo(C) exclue dans les cycles à cinq chainons.

Ces deux dernières remarques montrent que si nos résultats sont compatibles avec ceux des auteurs précédents (4) l'existence d'équilibre éventuels entre les différentes formes isomères des aminodiènes, vient compliquer leur interprétation.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons résumer les échanges isotopiques observés de la façon suivante :

1°) - L'échange par les acides deutériés s'interprête dans tous les cas par l'existence d'un seul sel d'ène immonium accessible à partir des différentes formes possibles.
Remarquons ici que la différence de réactivité pour la forme conjuguée-croisée vis à vis du deutéron doit être de peu d'importance sur le cours de la réaction, surtout en ce qui concerne l'aminocyclopentadiène où la deutériation a lieu presque exclusivement en 2.

2°) - L'action des solvants deutériés sur les mélanges d'aminodiènes isomères est conditionnée :

a) - par la densité électronique sur les différents sites carbonés ;

b) - par les facteurs géométriques : choix entre deux et trois atomes de carbone sp2 dans les cycles ;

c) - par sa rapidité d' équilibration entre les différents isomères ;

d) - par la réactivité relative des différentes formes : ce dernier facteur étant vraisemblablement le plus important. Conformément à nos observations les formes conjuguées-croisées doivent être les plus réactives.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil Varian T 60 ou A 60, le TMS étant utilisé comme référence interne. Les spectres infrarouge en film liquide ont été réalisés sur un appareil IR 12 Beckman.

Le tétradeutérométhanol ou l'hexadeutéroacétone sont des produits Merck Uvasol.

Enamines

Le mélange constitué de 180 mg d'énamine (I) et de 36 ou 72 mg de tétradeutérométhanol, est mis en solution dans 0,4 cm^3 de deutérochloroforme.

Les spectres d'énamines en présence d'une quantité stoechiométrique d'hexadeutéroacétone sont effectués dans les mêmes conditions.

Aminodiènes

Spectrographie de RMN

a) - cyclopentadiène

Lors de l'étude effectuée en utilisant une quantité stoechiométrique de tétradeutérométhanol (500 mg d'aminocyclopentadiène de la morpholine avec 120 mg de tétradeutérométhanol), le premier spectre est enregistré immédiatement après mélange et ensuite toutes les heures. La rapidité de l'échange, dans le cas où le tétradeutérométhanol est utilisé comme solvant, fait que dès le premier spectre on ne peut distinguer la sélectivité des échanges.

Avec l'hexadeutéroacétone, les deux procédés sont également utilisés, les spectres étant effectués à des intervalles de temps plus grands, la vitesse de deutériation étant plus lente.

Spectrographie IR : $\nu_{(C=C-C=C)} = 1585\ cm^{-1}$ pour le produit deutérié ; $\nu_{(C=C-C=C<)} = 1602\ cm^{-1}$ pour le produit non deutérié.

b) - cyclohexadiènes

Dans les solvants deutériés : CD_3OD ou CD_3COCD_3

Spectrographie de RMN :

150 mg d'aminodiène en solution dans 0,4 cm^3 de tétradeutérométhanol sont mis en ampoule scellée pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le spectre est enregistré en solution dans CCl_4. Le même procédé est adopté avec l'hexadeutéroacétone.

Spectrographie infrarouge des produits deutériés

$\nu_{(C=C-C=C)}$: composé n° 2 (+) : 1576, 1602, 1617 cm^{-1}
composé n° 3 : 1577, 1601, 1618 cm^{-1}
4 : 1578, 1605, 1620 cm^{-1}
5 : 1573, 1580, 1592 cm^{-1}

(+) les numéros utilisés ici sont ceux donnés dans le tableau III.

Les fréquences d'élongations des liaisons C-D sont attribuées en fonction de la fréquence calculée pour une valeur voisine de $1/\sqrt{2}$ pour les carbones saturés, ce rapport étant sensiblement inférieur à $1/\sqrt{2}$ pour les carbones insaturés.

Composé n°	ν_{CD_2}, ν_{CHD}, ν_{CHD_2}, ν_{CH_2D}	$\nu_{=CD}$, $\nu_{=CD_2}$, $\nu_{=CHD}$
2	2080, 2120	2185, 2270
3	2084, 2126	2190, 2223, 2270
4	2084 2126	2190, 2223, 2270
5	2086, 2130	2192, 2223, 2268

- Deutériation par CF_3COOD

On additionne une faible quantité d'acide deutérotrifluoroacétique à la solution à 15% dans $CDCl_3$, le spectre étant enregistré immédiatement après l'addition de ce dernier. La totalité des signaux correspondant à l'aminodiène disparaissent, tandis qu'on observe des signaux à δ = 6,76 ; 2,71 ; 2,37 : 2,18 ; 1,08 ppm correspondant respectivement à : =C-H ; $CH_{2\alpha}$; $CH_{2\delta}$ CH_3 ; $C(CH_3)_2$.

c) - Spectres effectués avec des quantités stoechiométriques de solvant deutérié

Les solutions sont étudiées de suite après préparation, les spectres de celles-ci sont pris par la suite à intervalle de temps croissant.

- Détermination du pourcentage de deutérium sur les différents sites

L'intensité des signaux des protons éthyléniques est comparée à l'intensité des protons non échangeables utilisés comme référence : l'intensité de ces derniers, étant pour chaque isomère, celle obtenue à partir des méthyles géminés corrigés par le pourcentage de l'isomère correspondant à l'équilibre.

Pour les signaux des protons situés sur les carbones saturés, leur intensité totale sur le spectre est comparée à la somme des valeurs calculées pour les différents isomères, d'où le pourcentage de deutérium total.

BIBLIOGRAPHIE

1) - H. MAZARGUIL, et A. LATTES, Tetrahedron Letters, 1971, 15, 975

2) - J. ELGUERO, R. JACQUIER, G. TARRAGO, Tetrahedron Letters, 1965, 4719-4725

3) - E. ELKIK, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 903

4) - M.J.M. POLLMANN, H.R. REUS, U.K. PANDIT et H.O. HUISMAN, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 1970, 89, 9, 929-940

5) - A. STREITWIESER Jr., "Molecular Orbital theory" J. Wiley and Sons, Inc. New York, London, 1961, p. 135

6) - B. TCHOUBAR, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2069 - 2078

7) - J. SAUER et H. PRAHL, Tetrahedron Letters, 1966, 2863

8) - M.E. MUNK et Y.K. KIM, J.org.Chem. , 1965, 30, 3705

9) - Publication précédente

10)- GRANIK et all. Tetrahedron, 1970, 36, 4367 - 4373

11)- J. DABROWSKI et J. TERPINSKI, Roczn. Chem., 1967, 41, 697

12)- H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, 112

13)- a) N.J. LEONARD, W.J. MUSLINER, J.org.Chem. , 1966, 31, 639

b) N.F. FIRREL, P.W. HICKMOTT, J.chem.Soc ., B, 1969, 293

14)- J.L. JOHNSON, M.E. HERR, J.C. BABCOCK, A.E. FOUKEN, J.E. STAFFORD et F.W. HEYL, J.amer.chem. Soc., 1956, 78, 430

15)- J. ELGUERO R. JACQUIER, C. MARZIN, Tetrahedron Letters, 1970, 3099

CHAPITRE IV

ENAMINES DE LA N-METHYL et N-PHENYL PIPERAZINE
X - SULFONES D'AMINODIENES.+

par Honoré MAZARGUIL et Armand LATTES

(E.R.A. n° 264, Composés azotés polyfonctionnels, U.E.R. de Chimie Organique, Université Paul Sabatier et Département de Chimie, I.N.S.A.T, 31 - TOULOUSE)

L'action du chlorure de l'acide méthane sulfonique sur les aminodiènes isomères précédemment décrits, conduit à des composés de nature différente résultant : de cycloaddition 4 + 2 sur les aminodiènes endo, de cycloaddition 2 + 2 sur les aminodiènes exo et d'addition non cyclique. Le mécanisme de la formation de ces différentes substances s'explique à partir d'un processus concerté et du réarrangement d'un zwittérion intermédiaire. L'absence de produits d'addition avec la forme conjuguée croisée des aminodiènes montre que cette forme ne possède pas une réactivité particulière contrairement à celle qu'elle présente vis à vis des échanges isotopiques. Ces deux faits sont compatibles avec le double schéma réactionnel postulé pour les énamines simples.

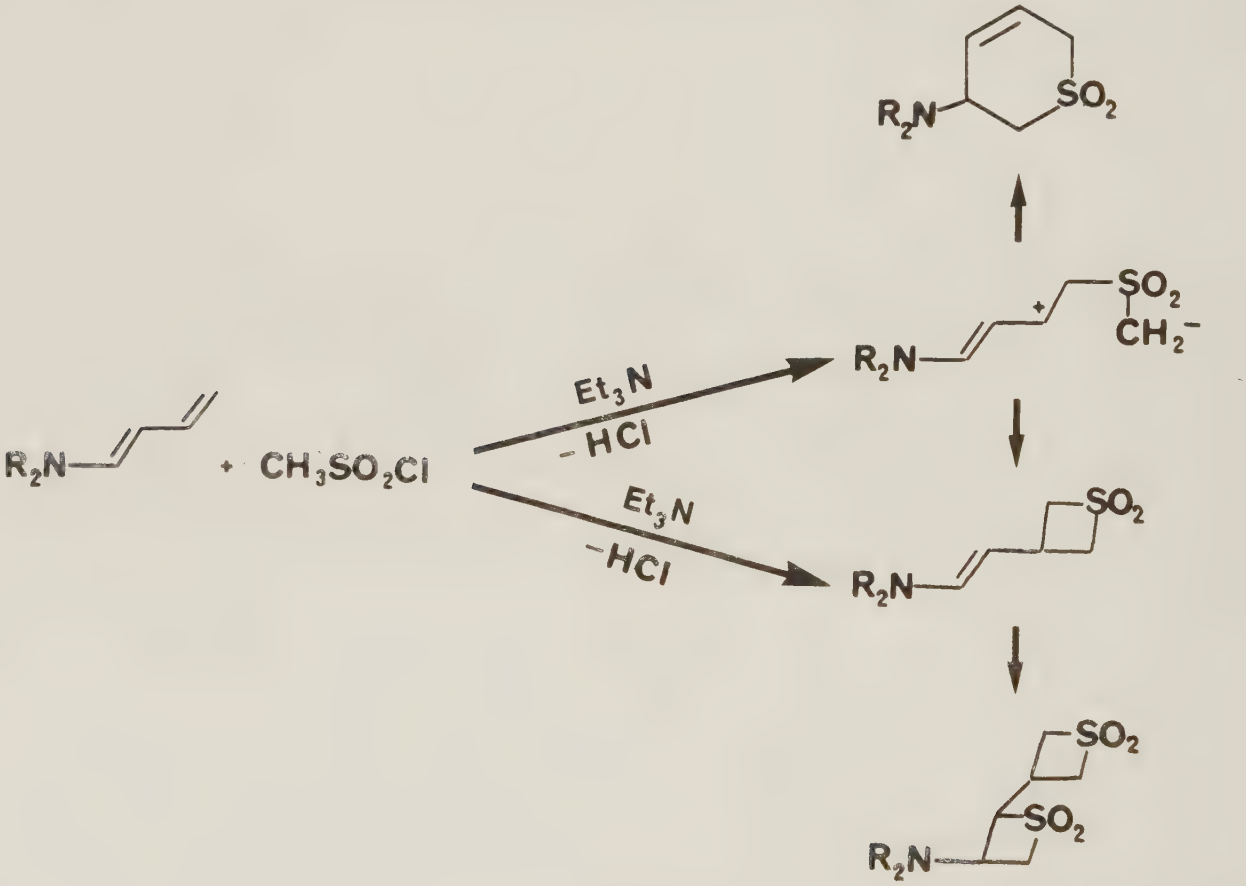
Les réactions du chlorure de l'acide méthane sulfonique sur les énamines en présence d'amines tertiaires, conduisant la plupart du temps aux sulfones cycliques décrites par G. STORK, ont été décrites par de nombreux auteurs (1,2,3). La formation de ces substances s'explique à l'aide d'un sulfène intermédiaire $CH_2=SO_2$.

Ces mêmes réactions sur les aminodiènes n'ont été étudiées que depuis peu de temps (2,4,5). Elles montrent qu'il existe pour cette classe de composés une compétition entre deux types d'addition :

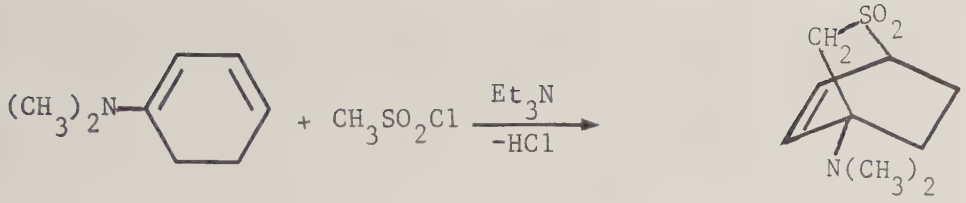
1°) - Cycloaddition 4 + 2 sur le système diénique ;

2°) - Cycloaddition 2 + 2, pouvant conduire à des produits de double addition sur les deux doubles liaisons.

Pour rendre compte de ces réactions, un intermédiaire commun de type zwittérion peut être envisagé, ainsi qu'une addition concertée :



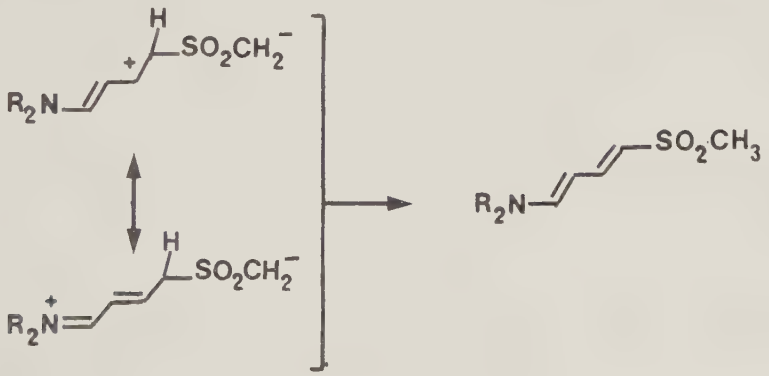
Lorsque l'aminodiène a une structure cyclique s-cis, les produits obtenus résultent préférentiellement d'une cycloaddition 4 + 2 :



Récemment, PAQUETTE et BEGLAND (4) ont montré qu'en abaissant le degré de conjugaison du système aminodiène la réaction pouvait évoluer différemment. Le diméthylamino-1 cyclooctadiène-1,3 qu'ils ont étudié, ne donne pas, en raison de la non planéarité du système diénique, de dérivé de cycloaddition 4 + 2. De même, seule une sulfone cyclique de monoaddition 2 + 2 du sulfène sur la double liaison α - β a été isolée, ainsi que quelques produits résultant de sa transformation thermique. Enfin PAQUETTE et BEGLAND rapportent la présence des deux composés suivants :

qui suggèrent :

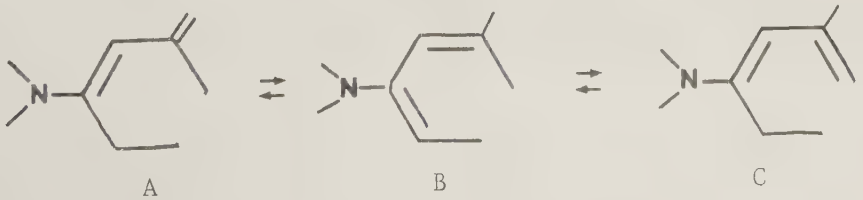
a) - que l'intermédiaire zwittérion peut subir un troisième type de réarrangement :



b) - que parfois les réactions du sulfène peuvent se dérouler de façon non concertée.

Dans tous les cas, les systèmes étudiés sont simples ne permettant, à l'origine aucune réaction d'isomérisation des diènes. La même réaction sur des systèmes mobiles ne semble pas avoir été examinée.

Or l'action des sulfènes sur un mélange d'aminodiènes exo et endocycliques identiques à ceux obtenus par réaction d'amines secondaires sur l'isophorone (6) :



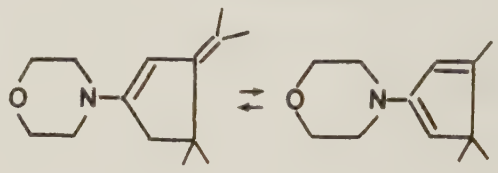
A B C

peut rassembler sur une même substance toutes les caractéristiques décrites jusqu'alors de manière indépendante , c'est-à-dire :

- superposition de diènes s-cis et s-trans :
- réactivité différente de diènes s-cis par suite d'une conjugaison différente de ces systèmes.

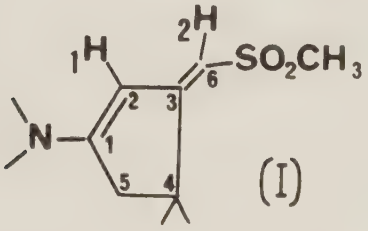
Dans cet esprit, nous avons étudié l'action du sulfène sur un aminocyclopentadiène de la morpholine (où seules les formes A et B peuvent exister) et sur divers aminocyclohexadiènes préparés à partir de l'isophorone.

A) - *Aminocyclopentadiène de la morpholine* :



Rappelons qu'une telle substance existe surtout sous forme exocyclique.

La réaction ne conduit qu'à un seul dérivé isolable auquel nous avons attribué la structure suivante :



(I)

1

En effet, l'analyse élémentaire indique qu'il s'agit d'un produit de monoaddition ; de plus l'étude spectrale est conforme avec toutes les caractéristiques.

Ainsi, en spectrographie infrarouge, les bandes sulfones sont situées à 1103, 1125 cm^{-1} et 1278 cm^{-1} ; on observe également une bande à 700 cm^{-1} et une bande très intense à 1546 cm^{-1} indiquant la présence de doubles liaisons conjuguées dans un petit cycle.

On observe enfin deux bandes de faible intensité à 3020 et 3042 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation des =C-H.

L'étude du spectre de RMN pris dans $CDCl_3$ ou C_6D_6 indique la présence d'un groupement SO_2CH_3 et de deux protons éthyléniques ; on observe en outre un signal d'intensité égale à six protons ($(CH_3)_2$ en 4), et un signal d'intensité égale à deux protons (CH_2 en 5). Le tableau I donne les déplacements comparés dans C_6D_6 et $CDCl_3$ des différents signaux ; on peut noter que seuls les protons

éthyléniques sont déplacés à champ faible, les autres signaux étant déplacés à champ fort. D'autre part, la différence $\Delta(H_1-H_2)$ est sensiblement indépendante du solvant ; cette différence étant égale à celle observée entre les protons éthyléniques H_3 et H_4 de l'aminocyclopentadiène correspondant (6) dont les signaux ont par ailleurs le même aspect que ceux du composé 1. Tous ces faits nous poussent à adopter pour ce composé la stéréochimie de la double liaison présentée sur la formule (I).

TABLEAU I

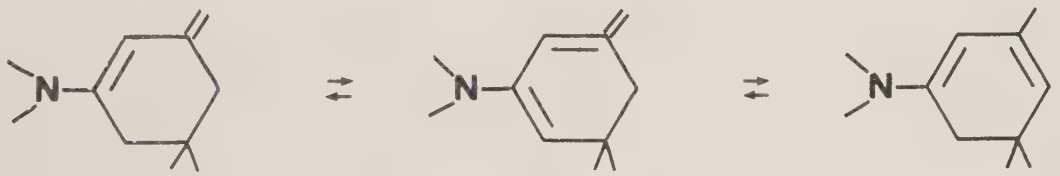
Solvant	H_1	H_2	SO_2CH_3	CH_2 en 5	$(CH_3)_2$
$CDCl_3$	5,82	5,24	2,92	2,45	1,21
C_6D_6	6,11	5,42	2,71	1,95	1,00

δ en ppm des protons de la sulfone 1

Les aspects mécanistiques évoqués plus loin sont également en accord avec cette structure.

B) - *Aminocyclohexadiènes*

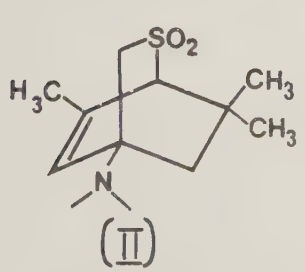
Au cours de l'action du sulfène sur les aminocyclohexadiènes isomères de l'isophorone



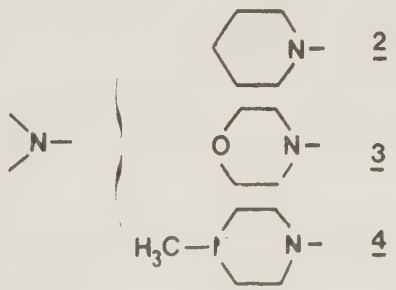
A B C

seuls des composés de monoaddition ont été isolés. Plusieurs isomères ont pu être séparés et caractérisés par leurs spectres infrarouge et de RMN.

1°) - Produit de cycloaddition 4 + 2 sur la forme (C)



(II)



2 3 4

Ce composé a été obtenu avec les aminodiènes résultant de la condensation de la pipéridine, morpholine ou N-méthyl pipérazine avec l'isophorone.
Les spectres infrarouge de ces produits indiquent la présence d'une double liaison carbone-carbone substituée et comportent des bandes sulfones et une bande =C-H.

TABLEAU II

Spectres infrarouge des sulfones de structure II

Sulfone n°	νSO_2(sym)	νSO_2(asym.)	νC=C	ν=CH
2	1125	1319	1676	3038
3 (+)	1127		1675	
4	1130, 1136	1317	1676	3038

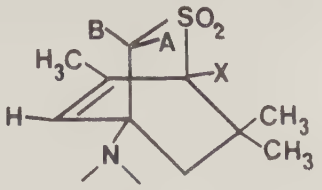
(+) cette sulfone n'a pas été isolée à l'état pur.

Les spectres de RMN ont tous le même aspect ; le tableau III rassemble les caractéristiques principales de ces spectres et le tableau IV les principaux couplages observés dans le cas particulier de la sulfone préparée avec l'aminodiène de la pipéridine (le spectre étant alors effectué dans le benzène deutérié).

L'ensemble de ces résultats ainsi que l'examen de la variation des glissements chimiques nous montrent que le premier type de composé isolé ici n'a pas la structure des sulfones que nous avons décrites en (3) : en effet, les variations des déplacements dans ce dernier cas (produit n° 1 par exemple) sont respectivement pour H_A, H_B, H_X de 0,39, 0,52 et 0,39 ppm. Ici la valeur de $\Delta\delta_X$ est inférieure à 0,1 ppm ce qui implique une position particulière pour H_X ; de plus des considérations de mécanisme que nous exposerons ci-après nous montrent bien que l'on a une addition privilégiée en 1-4 sur la forme endo de l'aminodiène.

TABLEAU III

SPECTRES DE RMN DES SULFONES DE STRUCTURE 2



Sulfone N°	Solvant	δppm			$J_{(Hz)}$			δppm			
		A	B	X	J_{AB}	J_{AX}	J_{BX}	CH_2	CH_3	$(CH_3)_2$	^{H}éthyl
2	$CDCl_3$	4,18	3,70	4,61	13,15	1,7	1,3	1,75 (a)	1,83	1,13	5,73
	C_6H_6	3,83	3,20	4,55	13,15	1,7	1,2	1,47	1,65	0,97 1,01	5,46
3	$CDCl_3$	3,84	3,67	4,67	13,2	1,5	0,80	1,78 (a)	1,83	1,14	5,75
4	$CDCl_3$	4,22	3,66	4,67	13,3	1,40	0,70	1,8 (a)	1,83	1,1	5,72
	C_6D_6	3,88	3,16	4,59	13,3	1,54	0,80	1,51	1,67	0,96 1,00	5,46
	(b)	0,34	0,54	0,08				1,29	0,16	0,12	0,26

(a) - les signaux correspondant à ce CH_2 sont partiellement masqués par le signal du CH_3 dans le chloroforme.

(b) - $\Delta\delta = \delta(CDCl_3) - \delta(C_6D_6)$

TABLEAU IV

CONSTANTES DE COUPLAGES OBSERVEES POUR LA SULFONE 2

Proton irradié	Couplage observé	J(Hz)
méthyle éthylénique	H_X-H éthylénique	1,1
H éthylénique	H_X-méthyle éthylénique	0,5
H_X	méthyle-H éthylénique	1,4

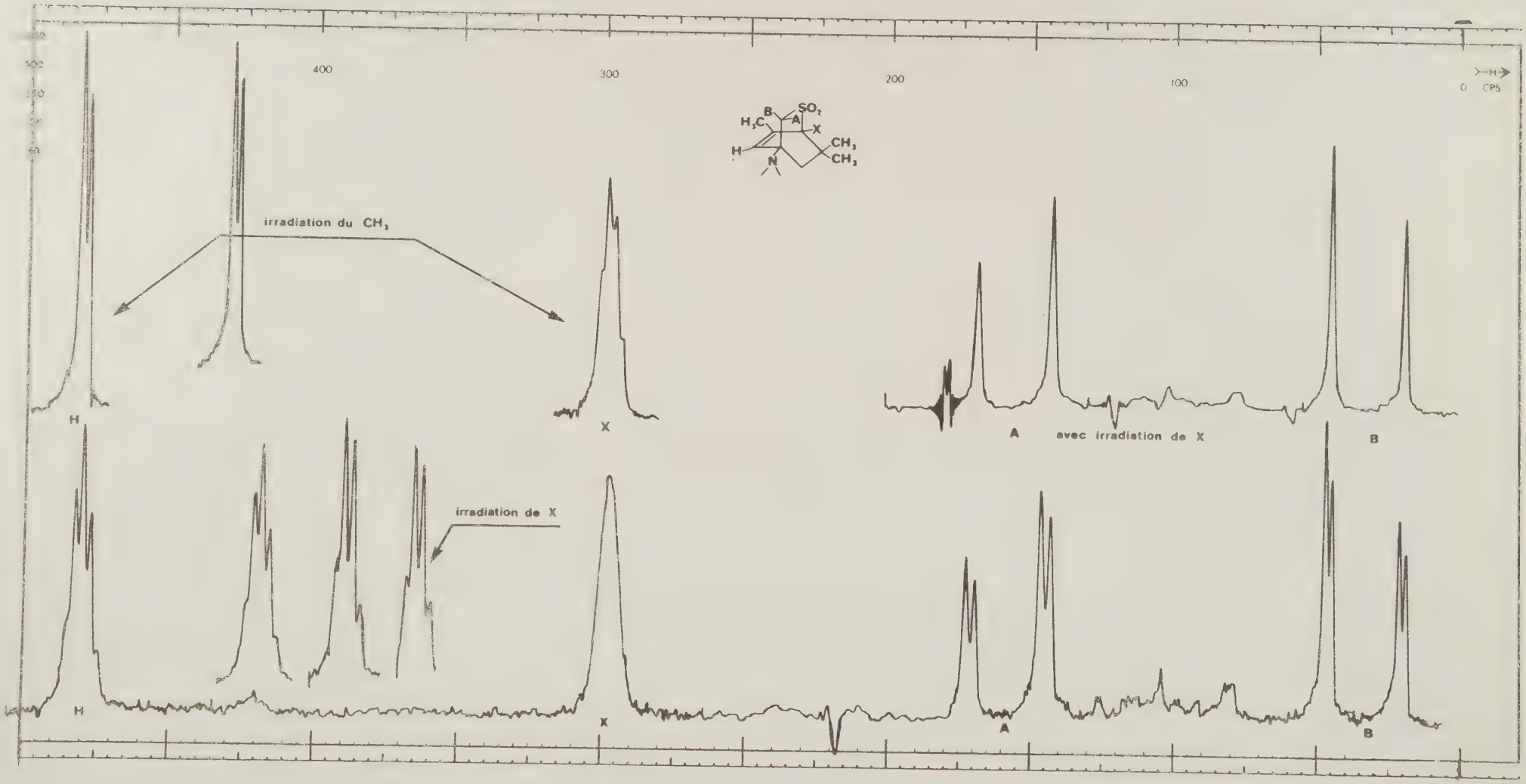
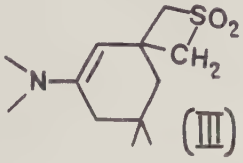


Figure 1

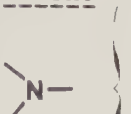
Etude en RMN de la sulfone 2

(Varian HA 100, solvant C_6D_6)

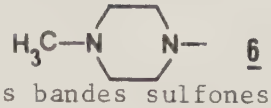
2°) - Produit de cycloaddition 2 + 2 sur l'isomère exo.



(III)



5



6

Pour ce composé, le spectre infrarouge présente outre les bandes sulfones à 1127 et 1302 cm^{-1} celle d'une double liaison carbone-carbone à 1642 cm^{-1} et deux bandes à 3019 et 3070 cm^{-1} caractérisant la fonction énamine.

Les spectres de RMN de la sulfone obtenue avec la morpholine sont effectués dans le deutérochloroforme et dans l'hexadeutérobenzène; les résultats sont rassemblés dans le tableau V.

TABLEAU V

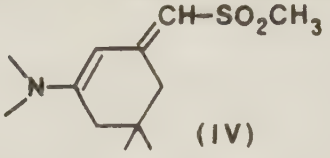
SULFONE	δ(ppm) / solvant	δ =C-H	$\delta (CH_2)_2SO_2$	$\delta (CH_2)$ du cyclène	$\delta (CH_3)_2C$
5	$CDCl_3$	4,75	4,00	1,83	0,96
	C_6D_6	4,47	3,54	1,38 et 1,24	0,56
	$\Delta\delta$	0,28	0,46	0,45 et 0,59	0,39
6	$CDCl_3$	4,67	4,02	1,80	1,00

Il est, important de noter que l'on n'observe qu'un signal à δ = 0,96 ppm d'intensité six protons : ce dernier fait traduit une importante distorsion de la molécule conduisant à une forme telle que les intéractions en 3,5 soient réduites au maximum.

Enfin, l'examen de la variation du déplacement chimique des différents signaux en fonction du solvant nous permet d'attribuer le signal observé à δ = 1,38 ppm dans l'hexadeutérobenzène au CH_2 situé en 6 et celui observé à δ = 1,24 ppm au CH_2 en 4.

Ces remarques et les considérations de mécanisme invoquées plus loin, nous conduisent à envisager la structure III comme la plus probable.

3°) - Produit d'addition non cyclique



(IV)

7

Le spectre infrarouge du dernier dérivé isolé avec l'aminocyclohexadiène de la morpholine présente des bandes sulfones à 1124 et 1312 cm^{-1} dues au groupement sulfone, une bande intense à 1583 cm^{-1} caractérisant un système diénique, et une à 3046 cm^{-1} attribuée aux vibrations =C-H.

Sur les spectres de RMN enregistrés en solution dans l'hexadeutérobenzène on doit noter en plus des signaux des protons éthyléniques à δ = 6,5 et 5,87 ppm, la présence d'un signal à δ = 2,63 ppm typique du groupement SO_2CH_3 ; on observe en outre la présence d'un signal à δ = 0,80 ppm d'intensité égale à 6 H attribué aux méthyles géminés.

L'étude spectrale d'une part, et les résultats obtenus avec l'aminocyclopentadiène de la morpholine d'autre part, nous font attribuer à ce composé la structure IV.

C) - *Mécanisme de formation des différents composés.*

Le mécanisme de la formation des différents composés isolés est conforme aux hypothèses avancées par les auteurs précédents (2,4,5), impliquant à la fois un processus concerté et l'intervention d'un zwittérion.

Ces hypothèses, appliquées par exemple au cas le plus complexe des cyclohexadiènes prévoient théoriquement la formation de trois produits à partir de chacune des formes A, B et C (fig. 2), produits parmi lesquels seulement quelques termes ont pu être isolés et caractérisés.

Remarquons tout d'abord que dans ce cas les formes les plus abondantes A et C sont les seules à donner des composés isolables.

1°) - la forme A, diène exocyclique trans, ne donne évidemment pas de produit de cycloaddition 4 + 2, la configuration cis étant indispensable pour ce type de cyclisation.

Par contre les deux autres produits prévisibles peuvent être isolés.

2°) - la forme C, diène endocyclique cis, ne conduit qu'au composé de cycloaddition 4 + 2.

L'absence de substance provenant de la réaction sur la forme B est

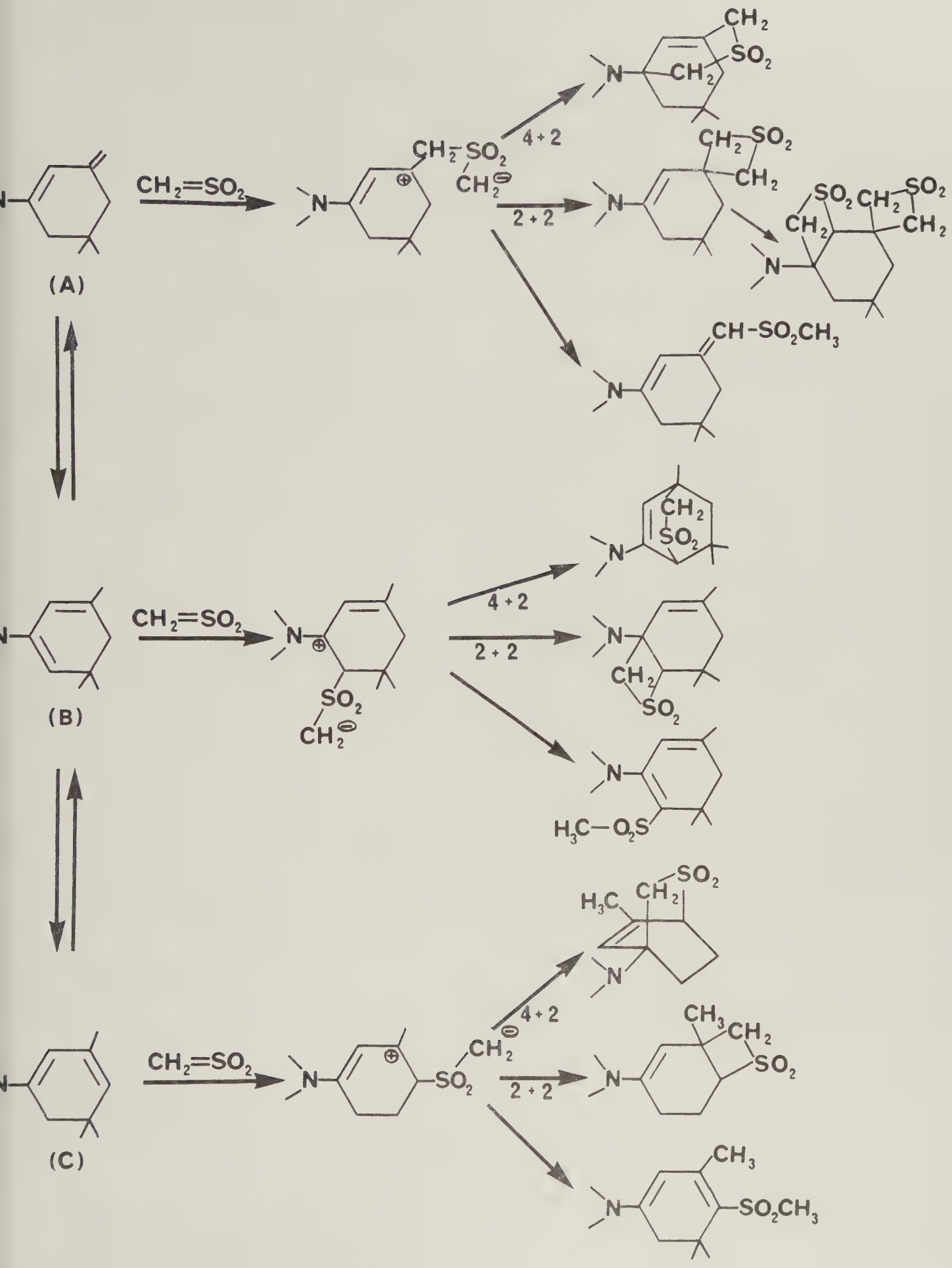


Fig. 2

compréhensible si l'on se souvient de la faible proportion d'isomère de cette forme dans le mélange d'aminodiènes. La réaction d'addition du sulfène étant elle même plus importante, il est normal que les quantités de produits susceptibles de se former soient faibles. Ceci suppose cependant que vis à vis du sulfène la réactivité de la forme B est peu importante ou du même ordre de grandeur que celle des deux autres sinon l'équilibre pourrait être déplacé en faveur des réactions par cette forme.

Ceci n'est pas incompatible avec notre remarque précédente (7) concernant la réactivité de la forme B vis à vis des réactifs électrophiles mais au contraire la complète parfaitement.

En effet, rappelons que les réactions sur les énamines (et la forme B n'est pas autre chose qu'une énamine simple dotée d'une insaturation supplémentaire) peuvent être divisées en deux groupes :

(a) réactions avec les réactifs électrophiles (type réaction de STORK) d'autant plus fortes que la conjugaison du doublet de l'azote avec la double liaison énaminique est plus importante.

(b) réactions de cycloadditions, très importantes avec les énamines aromatiques (8) où cette conjugaison est réduite.

Une étude préalable (7) nous a montré que la forme B est des trois, celle qui a la plus grande densité électronique sur le carbone en β de l'azote et qu'elle appartient donc au groupe favorable aux réactions de type (a).

Cette absence de réactivité à l'égard des cycloadditions se retrouve dans l'aminocyclopentadiène étudié où l'on isole et caractérise seulement un produit de réaction avec la forme exo. Ce dernier composé a une structure non cyclique ce qui est compatible sans doute avec la plus grande planéité des aminocyclopentadiènes exo par rapport aux homologues cycliques à 6 chaînons et avec les intéractions stériques des méthyles du carbone vicinal diminuant la facilité de cyclisation de zwittérion ou l'attaque concertée du diène par le sulfène.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge sont enregistrés en pastille de KBr (sauf indication) sur un appareil IR 12 Beckmann.

Les spectres de RMN ont été effectués en solution dans le deutérochloroforme (sauf indication) sur un appareil Varian A60. Les expériences de découplage ont été effectués sur un appareil Varian HA 100 (+).

Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler.

- *Préparation des sulfones*

a) - Aminocyclopentadiène de la morpholine 1

La méthode adoptée est celle que nous avons déjà décrite (3).
Ainsi à une solution refroidie dans du dioxanne anhydre de 13,7 mmoles d'aminocyclopentadiène de la morpholine et d'une quantité équimoléculaire de triéthylamine on ajoute goutte à goutte 13,7 mmoles de chlorure de l'acide méthane sulfonique. Le résidu, après avoir éliminé le chlorhydrate de triéthylamine, est évaporé et recristallisé dans l'éthanol absolu jusqu'à point de fusion constant Rdt =30% en produit pur; F = 156°C.

Les résultats de l'analyse confirment que nous avons un produit de monoaddition du sulfène.

b) - Aminocyclohexadiènes des différentes amines

La méthode utilisée est celle que nous avons décrite ci-dessus. Dans tous les cas où l'analyse a pu être effectuée, elle confirme une monoaddition.

Sulfone n° 2
Rdt = 35% ; F = 119-120°C

Sulfone n° 4
Rdt = 32% ; F = 145°C

La purification de l'huile provenant de la réaction est effectuée par chromatographie sur alumine basique, l'éluant étant un mélange (1/1) éther éthylique-pentane.

Sulfone n° 5
Rdt = 35% ; F = 121°C

N.B. - Les rendements sont déterminés par rapport à la réaction totale.

(+) Nous remercions le service de RMN du Professeur BARRANS, et plus particulièrement M. ROUSSEL, Ingénieur au CNRS, pour l'étude effectuée sur l'appareil Varian HA 100 du laboratoire de chimie Physique de la Faculté des Sciences de Toulouse.

B I B L I O G R A P H I E

1) - G. STORK, Abstracts of the XVI th. National Organic symposium, Seattle, Juin 1959, p. 52

2) - G. OPITZ, Angew. Chem. Internat. Edit., 1967, vol. 6, n° 2, p. 107 et références citées

3) - H. MAZARGUIL et A. LATTES Bull. Soc. Chim. F., 1969, p. 3713 et références citées

4) - L.A. PAQUETTE et R.W. BEGLAND, J.org.Chem. , 1969, vol. 34, p. 2896

5) - L.A. PAQUETTE et J.P. FREEMAN, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 7548

6) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, p. 112

7) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, sous presse.

8) - M. RIVIERE, Thèse doctorat d'état, Toulouse, Mai 1970.

CHAPITRE V

HYDROGENATION D'AMINODIENES

ENAMINES DE LA N-METHYL ET DE LA N-PHENYL PIPERAZINE

IV - HYDROGENATION SELECTIVE D'AMINODIENES ,

par H. MAZARGUIL et A. LATTES.

(Département de chimie, INSAT et Laboratoire de pétroléochimie,
U.E.R., de chimie organique, Université Paul Sabatier.
118, route de Narbonne, 31-Toulouse.)

(Manuscrit reçu le 30.6.70.)

L'hydrogénation par le borohydrure de sodium de mélanges d'aminodiènes isomères préparés à partir de la triméthyl-3,4,4 cyclo pentène-2 one et de l'isophorone, a permis de préparer sélectivement les amines β,γ-insaturées correspondantes. L'hydrogénation catalytique sur catalyseur de Lindlar est moins spécifique et conduit, à côté des amines précédentes, à de fortes proportions d'énamines et aux produits d'hydrogénation totale.

Afin de préparer les amines β,γ-insaturées étudiées par ailleurs dans notre laboratoire (1), nous avons été amenés à appliquer différents procédés de réduction classiques aux aminodiènes signalés dans la publication précédente (2). Nous nous sommes attachés plus spécialement à la détermination des structures des différents isomères obtenus afin de compléter nos observations concernant l'aptitude migrante des doubles liaisons.

Synthèse directe d'amines β,γ-insaturées.

Notre démarche se justifie par le fait que la synthèse d'amines β,γ-insaturées cycliques par des méthodes classiques, d'après la réaction :

ne nous a pas donné de bons résultats. Le rendement en amine β,γ-insaturée, seulement de 10 % dans le cas de l'action de la morpholine sur le chloro-1 triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 (voir partie expérimentale), est encore plus faible dans le cas de la pipéridine ou de la N-méthyl pipérazine (traces).

Cette dernière réaction conduit en outre à la formation de trois autres produits principaux : la présence d'isophorol (triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 ol), provenant de l'hydrolyse du dérivé halogéné, est démontrée à partir du produit séparé en chromatographie préparative, par l'identité des spectres infrarouge et de RMN avec ceux d'un échantillon authentique.

La présence d'un composé de duplication ($\simeq$ 9 %) a été également décelée par l'étude du spectre infrarouge, de RMN, et l'analyse élémentaire. Le mécanisme de formation de ce dernier composé serait analogue à celui d'une réaction de WURTZ.

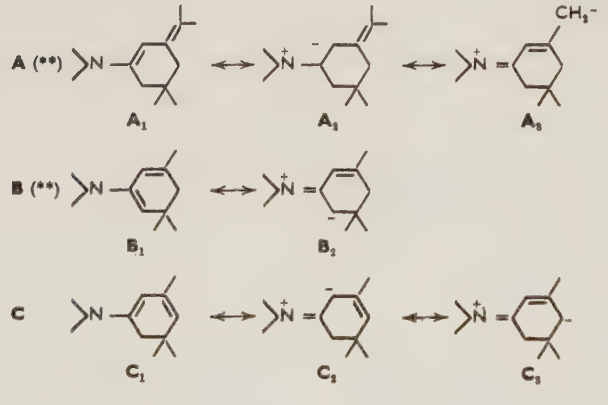
Réduction des aminodiènes par le borohydrure de sodium (*),

On trouve décrites dans la littérature la réduction de sels d'éniminium par le borohydrure de sodium (4) ainsi que celle d'aminodiènes préparés à partir de $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 (5, 7) : la réduction de ces derniers conduisant aux amines γ,δ-insaturées (l'isomérisation ne se faisant pas dans ce cas).

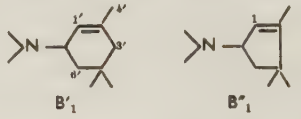
Il semble se dégager des résultats précédents (5, 7, 8), que l'agent réducteur étant le diborane, l'action de ce dernier sur les énamines est comparable à celle de l'iodure de méthyle (C-alcoylation) par suite de son caractère électrophile. En outre, le borane semble se fixer sur la double liaison d'une énamine ou d'un aminodiène avant de se coordiner à l'azote (9).

Compte tenu de tout ce qui précède la réduction des aminodiènes préparés doit vraisemblablement avoir lieu par l'intermédiaire du sel d'éniminium.

Ceci nous amène à envisager les différentes formes mésomères possibles pour les aminodiènes que nous avons préparés :



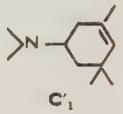
— *L'isomère B* présentant une seule forme limite ionique (B_2) devrait conduire à l'amine β,γ-insaturée ayant la structure B'_1 dans le cas de l'aminocyclohexadiène B, et B''_1 dans celui de l'aminocyclopentadiène B :



— *L'isomère A* présente deux formes limites ioniques A_2 et A_3; la réduction partielle d'un composé qui ne pourrait présenter que la forme A_2 conduirait à un cycle ayant un méthylène exo. Cependant, le milieu réactionnel est basique et favorable à une isomérisation telle, que dans le produit final, la double liaison deviendra endocyclique. Le même phénomène se produira également avec l'aminocyclopentadiène ayant la structure A.

Dans tous les cas, on devrait donc avoir une seule amine cyclopenténique ayant la structure (B''_1) et *la réduction du mélange A + B ne devrait donner qu'une seule amine.*

— *L'isomère C*, aux deux formes limites ioniques C_2 et C_3, peut conduire : à partir de C_3 à une amine cyclohexénique de type B'_1, et pour C_2 à l'amine de structure C'_1 suivante :



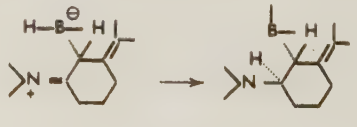
Les résultats observés, et plus spécialement l'examen des spectres de RMN des produits obtenus (voir ci-après), montrent que les composés type C'_1 existent seulement en faible quantité : on peut en déduire que tout se passe comme si la forme limite C_3, l'emportait sur la forme C_2.

Il semble donc, et ceci est vérifié expérimentalement, que *ce procédé de réduction ne doive conduire qu'à un seul isomère pour les cyclopentényl et les cyclohexénylamines C* : les isomères B'_1 et B''_1, β,γ-insaturés. Ceci sans doute parce qu'une double liaison dans un cycle simple peut migrer beaucoup plus facilement que dans le cas des produits de réduction des aminodiènes de l'octalone où elle doit changer de cycle pour donner l'amine β,γ-insaturée.

Réduction des aminodiènes par le borodeutériure de sodium.

La réduction par le borodeutériure de sodium devrait nous permettre de vérifier le mécanisme proposé ci-dessus : passage par une forme éniminium, l'espèce protonante pouvant être un des dérivés formés au cours de l'hydrolyse progressive du borane.

On devrait alors observer une incorporation complète de deutérium sur le carbone en α de l'azote (et une incorporation partielle en différents points (1′, 3′, 4′, 6′). La réduction effectuée avec le borodeutériure, aussi bien sur les aminocyclopentadiènes que sur les aminocyclohexadiènes, montre une fixation totale de deutérium sur le carbone en α de l'azote. L'incorporation, très partielle, d'un deuxième atome de deutérium n'est obtenue qu'en utilisant des solvants deutériés. Bien qu'aucune conclusion ne puisse être donnée quant à l'endroit exact de la fixation du bore, on peut cependant raisonnablement penser que le composé intermédiaire ci-dessous (à partir par exemple de l'isomère A) est le plus probable :



(*) Des essais de réduction de l'aminocyclopentadiène n° 1 par l'acide formique selon un procédé décrit par A. G. COOK et coll. (6) ne nous ont pas permis d'isoler quantitativement l'amine cyclopenténique attendue (β,γ-insaturée). Le rendement en amine insaturée ne dépasse pas 10 % dans les conditions où nous avons opéré.

(**) Les aminocyclopentadiènes A et B se comportent comme les aminocyclohexadiènes A et B.

Étude physicochimique.

a) Spectrographie infrarouge.

Le tableau I donne les fréquences des bandes caractéristiques des amines β,γ-éthyléniques (structure B'_1 et B''_1) obtenues à partir des aminocyclopentadiènes et des aminocyclohexadiènes.

Les fréquences ν(C=C) observées sont plus élevées que celles du cyclopentène ou du cyclohexène : cette augmentation de la fréquence d'élongation de la double liaison est due à la présence du méthyle, ce dernier semblant réduire la tension du cycle. Un effet analogue est observé pour le méthyl-1 cycloheptène (ν(C=C) = 1 673 cm^{-1}).

Les fréquences d'élongation du C — H éthylénique varient comme pour les cyclènes de même taille (10).

L'ensemble des résultats rassemblés dans le tableau I confirment donc la position de la double liaison pour ces amines insaturées.

b) Spectrographie de R.M.N.

Le tableau II donne les valeurs des déplacements pour les amines éthyléniques préparées : des protons éthyléniques, des protons H_X (en α de l'azote, et des protons du méthyle situé sur la double liaison.

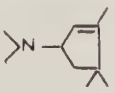
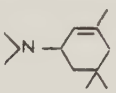
L'examen du tableau II appelle les remarques suivantes :

— Les protons méthyles (CH_{3a}) des cycles à 5 chaînons résonnent à des champs sensiblement plus forts (0,04 ppm) que ceux du méthyle des cycles à 6 chaînons.

— Les protons éthyléniques des cyclopentènes résonnent à des champs plus forts que ceux des cyclohexènes : on

TABLEAU I

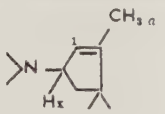
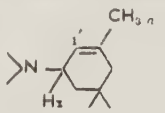
Spectrographie infrarouge des amines β,γ-éthyléniques.

Amine condensée						
	Amine β,γ-éthylénique n°	$\nu_{C=C}$ (cm^{-1})	$\nu_{=C-H}$ (cm^{-1})	Amine β,γ-éthylénique n°	$\nu_{C=C}$ (cm^{-1})	$\nu_{=C-H}$ (cm^{-1})
N-méthyl pipérazine	**14**	1 658	3 038	**17**	1 674	3 030
N-phényl pipérazine				**18**	1 674	(*)
Morpholine	**15**	1 658	3 038	**19**	1 674	3 030
Pipéridine	**16**	1 658	3 038	**20**	1 674	3 030
				(**)	1 674	3 035-3 041

(*) Confondue avec les vibrations d'élongation du = C — H du phényl.
(**) Spectre (en pastille de KBr) de l'iodométhylate de la N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 yl) morpholine.

TABLEAU II

Déplacements des protons caractéristiques des amines β,γ-éthyléniques.

Amine condensée							
	Amine β-γ insaturée n°	δ ppm (*b*)			Amine β-γ insaturée n°	δ (ppm)		
		H_1	H_X (*d*)	CH_{3a}		H'_1	H_X (*c*)	CH_{3a}
N-méthyl pipérazine	**14** (*a*)	5,31	3,54	1,63	**17**	5,45	3,24	1,67
N-phényl pipérazine					**18** (*a*)	5,41	(*d*)	1,67
Morpholine	**15**	5,35	3,50	1,63	**19** (*a*)	5,40	3,18	1,65
Pipéridine	**16**	5,34	3,49	1,62	**20**	5,44	3,14	1,68
Morpholine ($NaBD_4$)	**21**	5,35	(*e*)	1,63	**22**	5,39	(*e*)	1,66
Pipéridine ($NaBD_4$)					**23**	5,38	(*c*)	1,65

(*a*) Spectre effectué au Varian T 60.
(*b*) Voir analyse des différents couplages de ces protons (tableau III et figure 1).
(*c*) Déplacement du centre du multiplet.
(*d*) Le multiplet est masqué par un des massifs des protons pipéraziniques.
(*e*) Le proton H_X est deutérié presque entièrement (95 % par RMN).

observe le même phénomène pour les protons éthyléniques des énamines de la cyclopentanone et de la cyclohexanone (11, 12).

— Les protons H_X des cycles à 5 chaînons résonnent à des champs plus faibles (— 0,3 ppm) que ceux des cycles à 6 chaînons.

Toutes ces remarques peuvent être attribuées à l'influence du doublet de l'azote et à la différence de structure des cycles à 5 et 6 chaînons. Le blindage par le doublet de l'azote serait plus important sur le proton H_X du cycle à six chaînons que sur celui des cycles à cinq chaînons.

Le tableau III, donne les différentes constantes de couplage observées pour les divers protons des amines éthyléniques (n° **16**, **21**), (fig. 1). Ces constantes ont pu être déterminées en comparant les spectres des amines deutériées **21** et non deutériées **16**.

TABLEAU III

Constantes de couplages observées dans les amines éthyléniques **16** (*) *et* **21** (**).

Amine	J_{HX-CH_3a} (Hz)	$J_{AX} - J_{BX}$ (Hz)	$J_{H_1-CH_3a}$ (Hz)	J_{HX-H} (Hz)
16	2.2	14.6	1,4	1.8
21			1.42	

(*) Solvant C_6D_6.
(**) Solvant $CDCl_3$.

Remarque.

Les protons A et B se présentent, pour le produit deutérié, sous forme d'une large bande (dans C_6D_6) à $\delta = 1{,}65$ ppm, et sous forme d'un système AB centré à 1,73 ppm ($J = 12{,}5$ Hz) en solution dans le deutérochloroforme. Dans le deutérochloroforme, les mêmes protons pour le produit non deutérié, se présentent sous forme de deux bandes élargies : $\delta = 1{,}76$ et 1,65 ppm.

L'analyse du massif H_X ($\delta = 3{,}49$ ppm), qui peut être abordée au premier ordre, montre la superposition de trois couplages différents :

— le premier correspond à la partie X d'un système ABX dégénéré (couplage avec le CH_2 en β de l'azote) : seule la somme $J_{AX} + J_{BX}$ peut être mesurée ;

— le deuxième correspond au couplage vicinal de H_X avec le proton éthylénique (valeur vérifiée sur le massif de H_1) ;

— le troisième est un couplage longue distance important entre la partie X et les protons du méthyle en 3.

Réduction par l'hydrogène moléculaire.

Le tableau IV donne les pourcentages des différents produits formés au cours de cette réduction effectuée sur du palladium désactivé (14).

La comparaison des résultats rassemblés dans le tableau IV avec les résultats des tableaux II et IV de la publication précédente (2), donnant les pourcentages des différents aminodiènes isomères d'une part et les produits résultant de l'hydrogénation d'autre part, permettent de penser que *l'hydrogénation se fait en 3-4 sur les composés ayant les structures A ou C et en 1-2 sur les isomères à structure B : en effet les pourcentages d'amine insaturée correspondent aux proportions d'isomère B dans les produits de départ.*

Ce résultat montre que B se comporte comme une énamine β,γ-éthylénique : la fonction énamine restant la plus réactive donc la plus facile à hydrogéner. Le fait que A et C conduisent à l'énamine, permet de penser que la conjugaison entre le doublet de l'azote et le doublet π est plus forte qu'entre les deux doublets π.

Nos résultats sont différents de ceux présentés par Firrell et Hickmott (15), qui, par une autre méthode de réduction, obtiennent pour des composés semblables, le dérivé exo et dans un cas seulement, un mélange de deux dérivés endo.

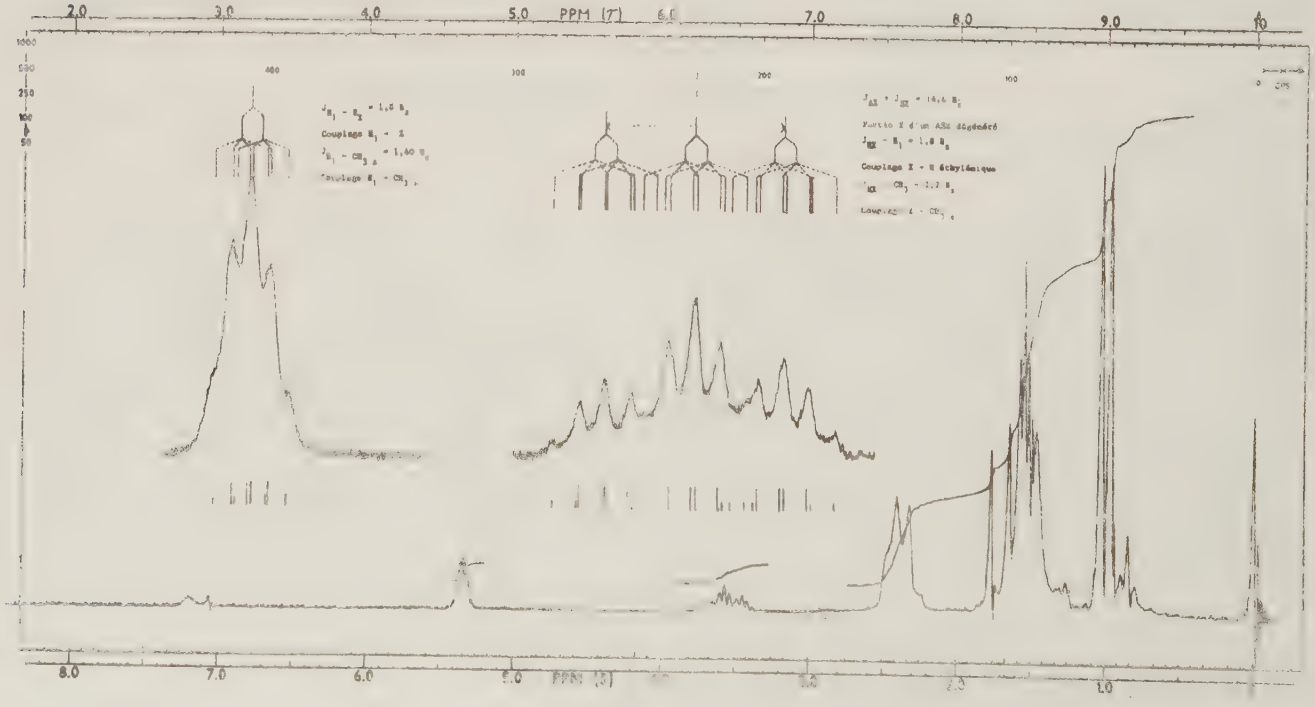
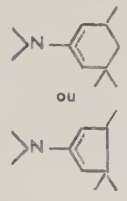
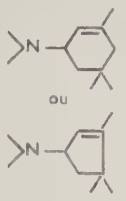
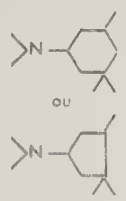


Fig. 1. — Spectre de RMN de l'amine β,γ-éthylénique n° **16**

TABLEAU IV

Pourcentages des différents composés formés au cours de l'hydrogénation.

Aminodiène N° (*)	Énamine %	Allylamine %	Dérivé saturé %
	 ou	 ou	 ou
1	46	12	41
2	68	11	21
3	74	10	15
5	67	13	20
7	73	16	11
8	75	14	10

(*) Ces numéros sont ceux utilisés dans la publication précédente (2).

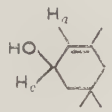
Partie expérimentale.

Les numéros donnés aux produits décrits ci-après font suite à ceux attribués aux composés décrits dans le mémoire précédent ; de plus les spectres IR et de RMN sont effectués également dans les mêmes conditions.

Tous les produits marqués d'un astérisque * n'ont, à notre connaissance, jamais été décrits au préalable.

Synthèse directe d'amine β,γ-insaturée.

Préparation de l'isophorol **12**.



La réduction de l'isophorone (triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 one, est effectuée par l'hydrure de lithium aluminium. A une suspension de $LiAlH_4$ (7 g) dans l'éther éthylique anhydre (250 cm³) maintenue à 0 °C, on ajoute lentement une solution d'isophorone (70 g) dans l'éther sec (60 cm³).

Lorsque le mélange est revenu à la température ordinaire, l'hydrolyse est effectuée par l'eau que l'on ajoute avec précaution.

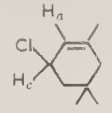
Après décantation et filtration de l'hydroxyde d'aluminium formé, le triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 ol-1 est distillé.

Rdt = 90 %. $Eb_{0,5}$ = 51-52°; n_D^{25} = 1,4700.

IR (film liquide) : $\nu_{C=C}$ = 1 675 cm⁻¹; ν_{OH} = 3 340 cm⁻¹.

RMN : δH_a = 5,4 ppm (m) ;
δH_C = 4,12 ppm (m) ;
δOH = 4,42 ppm (s).

Préparation du chloro-1 triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 **13**.



13

A une solution refroidie dans la glace, de 35 g de triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 ol-1 (0,25 mole) dans 0,224 mole de pyridine anhydre, on ajoute 0,215 mole de $SOCl_2$ en solution dans 25 cm³ d'éther éthylique anhydre. Le mélange abandonné pendant 3 h à la température ordinaire, est filtré pour éliminer le chlorhydrate de pyridine ; ce dernier est lavé deux fois à l'éther anhydre. Le chlorure après évaporation de l'éther est utilisé brut.

Rdt = 90 %. n_D^{25} = 1,4750.

IR : $\nu_{C=C}$ = 1 689 cm⁻¹ ; ν_{C-Cl} = 728 cm⁻¹.

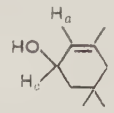
RMN (CCl_4) : δH_a = 5,44 ppm (m) ;
δH_c = 4,5 ppm (s) ;
δCH_3 = 1,67 ppm.

Action du chlorure sur la morpholine.

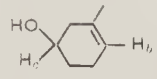
A la température ordinaire, on ajoute à une solution de 0,14 mole de morpholine, dans 100 ml d'alcool éthylique et 10 ml d'eau, 0,07 mole de chloro-1 triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2.

Le mélange abandonné 12 h à température ordinaire est ensuite chauffé à reflux pendant 24 h. Après évaporation de l'alcool on lave à l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée, séchée sur sulfate de sodium est évaporée et distillée. La chromatographie préparative de la fraction de point d'ébullition : 115 °C/9,5 mm sur colonne Carbowax 20 M à 22 % nous a permis d'isoler trois composés :

1er composé : le spectre IR est superposable à celui de l'alcool décrit ci-dessus. Le spectre de RMN est également *en partie* superposable à celui de l'alcool ce qui semble indiquer la présence de deux isomères dont les structures seraient :



δH_a = 5,42 ppm (intensité relative 68 %)

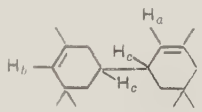


δH_b = 5,12 ppm (intensité relative 32 %)
δH_c = 4,20 ppm le massif étant plus élargi que dans l'alcool décrit ci-dessus.

2e composé : les spectres IR et de RMN du composé isolé en CPV préparative sont superposables aux spectres de l'amine insaturée obtenue lors de la réduction de l'aminodiène correspondant par le borohydrure de sodium (voir texte).

3e composé : le spectre IR du produit isolé en CPV préparative présente une bande $\nu\left(\rangle C=C\langle^{CH_3}\right)$ à 1 674 cm⁻¹, et une bande $\nu\left(\begin{smallmatrix}H\\ \\ \end{smallmatrix}\rangle C=\right)$ à 3 030 cm⁻¹. Il n'y a pas de bande au-dessus de 3 100 cm⁻¹.

Le spectre de RMN est voisin de celui décrit pour le premier pic mais l'eau lourde reste sans action sur ce composé :



δH_A = 5,43 ppm (intensité 1/2 H) ;
δH_b = 5,10 ppm (intensité 1/2 H) ;
δH_c = 4,84 ppm (large massif) ;
δCH_3 = 1,65 ppm (m) ;
$\delta C(CH_3)_2$ = deux bandes d'intensité inégale :
δ = 0,83 ppm la moins intense,
δ = 0,98 ppm la plus intense.

Ces deux dernières bandes ont exactement le même déplacement que dans le premier composé.

Analyse $C_{18}H_{30}$: Calc. % : C 87,80 H 12,20
Tr. : 88,20 11,60

Ces résultats nous semblent justifier la structure dimère proposée dans le texte.

Réduction des aminodiènes par $NaBH_4$.

D'une façon générale, l'aminodiène en solution dans l'éther éthylique anhydre, ou le méthanol anhydre, est ajouté lentement

à une solution refroidie de $NaBH_4$ (le solvant étant soit de l'éthanol soit du méthanol sec). L'addition terminée, le mélange est agité pendant 24 h à la température ordinaire : l'hydrolyse est effectuée en ajoutant soit de l'eau, soit une solution d'acide chlorhydrique 2 N, l'agitation étant maintenue.

Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif sous vide, le résidu obtenu est traité par l'eau, l'amine insaturée est ensuite extraite à l'éther; la solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium puis distillée ou séparée en chromatographie en phase gazeuse.

N-méthyl N'-(triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 yl) pipérazine * **14**.

Rdt = 60 %.

IR: $\nu_{-C=C-CH_3} = 1\,658\ cm^{-1}$.

$n_D^{25} = 1{,}4830$.

N-(triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 yl) morpholine * **15**.

6,44 g (0,0334 mole) d'aminodiène en solution dans 30 cm³ de méthanol anhydre, sont ajoutés lentement à 0,620 g de $NaBH_4$ (0,0167 mole) dissous dans 30 cm³ de méthanol. Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, 3 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N sont ajoutés au mélange réactionnel. Après évaporation du méthanol, on ajoute 25 cm³ d'eau et on extrait à l'éther éthylique.

Rdt = 89 à 90 %. $Eb_{0,8} = 76$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4715$.

N-(triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 yl) pipéridine * **16**.

Rdt = 93 %; $Eb_{9,5} = 102$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4810$.

N-méthyl N'-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 yl) pipérazine * **17**.

Rdt = 75 %; $Eb_{8,5} = 131$-133°; $n_D^{25} = 1{,}4900$.

N-phényl N'-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 yl) pipérazine * **18**.

Rdt = 90 %; F = 67°.

N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 yl) morpholine **19**.

Rdt = 95 %; $Eb_9 = 125$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4872$.

N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-2 yl) pipéridine **20**.

Rdt = 90 %; $Eb_{8,5} = 112$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4875$.

Préparation d'amines éthyléniques deutériées en α de l'azote.

(Réduction par $NaBD_4$, sans solvant deutérié.)

N-(deutéro-1 triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 yl) morpholine * **21**.

A une solution de 150 mg de $NaBD_4$ (0,0041 mole) dans 10 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés 1,56 g d'aminocyclopentadiène (0,0081 mole) dissous dans 10 cm³ d'éther anhydre. Le mélange terminé, on ajoute 2 cm³ d'alcool éthylique absolu. L'agitation est maintenue pendant 24 h. L'hydrolyse est effectuée par 0,5 cm³ d'eau lourde. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu traité par 4 cm³ d'eau lourde est extrait à l'éther et séché sur Na_2SO_4. Rdt = 75 à 80 %. La deutériation s'étant effectuée, d'après la RMN, à 95 % sur le carbone en α de l'azote. Le produit est purifié en chromatographie en phase gazeuse (carbowax 20 M à 22 %).

$n_D^{25} = 1{,}4714$.

IR: $\nu_{>C=C-CH_3} = 1\,657\ cm^{-1}$; $\nu_{=C<^{H}} = 3\,040\ cm^{-1}$

$\nu_{C-D} = 1\,988,\ 2\,039,\ 2\,091\ 2\,112\ cm^{-1}$

RMN: (voir texte).

N-(deutéro-1 triméthyl-3,4,4 cyclohexène-2 yl) morpholine * **22**

Dans cette manipulation l'alcool éthylique est remplacé par du méthanol deutérié. Ceci devrait nous permettre de fixer un deuxième atome de deutérium. La réaction effectuée dans les conditions précédentes conduit seulement à 19 % d'amine insaturée : cette dernière étant complètement deuteriée en α de l'azote et seulement à 33 % en β (voir texte).

N-(deutéro-1 triméthyl 3,4,4 cyclohexène-2 yl) pipéridine * **23**.

On utilise le même mode opératoire que ci-dessus. Ce produit est purifié dans des conditions analogues à celles décrites plus haut.

Rdt = 80 %. $n_D^{25} = 1{,}4875$.

IR: $\nu_{-C=C-CH-} = 1\,674\ cm^{-1}$; $\nu_{=C<^{H}} = 3\,020\ cm^{-1}$;

$\nu_{C-D} = 2\,066,\ 2\,097,\ 2\,126\ cm^{-1}$.

RMN: (voir texte).

Hydrogénation partielle sur Lindlar (14).

Le volume d'hydrogène absorbé par l'aminodiène en solution dans le dioxanne ou l'hexane sec est déterminé grâce à un appareil analogue à celui décrit par J.-J. Perie et A. Lattes (13). L'hydrogénation est arrêtée lorsque le volume d'hydrogène fixé est égal à celui nécessaire pour la saturation d'une seule double liaison.

Les différents produits formés au cours de l'hydrogénation partielle ont pu être identifiés, après avoir été séparés en chromatographie en phase gazeuse, par comparaison des spectres IR et de RMN, avec ceux :

— des amines β,γ-insaturées obtenues par réduction par le borohydrure;

— des énamines des cétones saturées correspondantes;

— des produits d'hydrogénation totale (une étude conformationnelle des produits saturés est en cours).

Préparation des énamines de la triméthyl-3,4,4 cyclopentanone et de la triméthyl-3,5,5 cyclohexanone.

Ces énamines sont préparées en vue d'identifier les produits de réduction partielle des aminodiènes correspondants.

N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-1 yl) et N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexène-6 yl) pipéridine * **24**.

Ce mélange d'énamines est préparé en faisant réagir la triméthyl-3,5,5 cyclohexanone ($Eb_{10} = 68$ °C) obtenue par hydrogénation catalytique de l'isophorone, avec la pipéridine.

Rdt = 60 %. $Eb_{12} = 128$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4917$.

IR: $\nu_{-C=C-} = 1\,643\ cm^{-1}$; $\nu_{=C-H} = 3\,052\ cm^{-1}$.

RMN ($CDCl_3$) : les protons éthyléniques des deux isomères (50 % de chacun) donnent deux signaux à δ=4,38 et δ=4,46 ppm.

N-(triméthyl-3,4,4 cyclopentène-1 yl) et N-(triméthyl-3,4,4 cyclopentène-5 yl) morpholine * **25**.

La triméthyl-3,4,4 cyclopentanone obtenue par hydrogénation catalytique de la cétone éthylénique correspondante est condensée avec la morpholine à reflux dans le benzène.

Rdt = 70 %. $Eb_{11} = 114$ °C; $n_D^{20} = 1{,}4880$.

Spectre IR: $\nu_{C=C} = 1\,632\ cm^{-1}$; $\nu_{=C-H} = 3\,054\ cm^{-1}$.

RMN ($CDCl_3$) : $\delta_{H\ éthylénique} = 4{,}31$ ppm.

Il est à remarquer que les deux énamines décrites ci-dessus sont facilement hydrogénées sur catalyseur de Lindlar.

Produits d'hydrogénation totale.

N-(triméthyl-3,5,5 cyclohexyl) pipéridine **27**.

L'hydrogénation de l'énamine **24** est effectuée dans l'hexane sur Pd désactivé. $Eb_{13,5} = 116$ °C; $n_D^{25} = 1{,}470$.

IR: pas de bande entre 1 550 et 1 700 cm^{-1}.

RMN ($CDCl_3$) : les protons du méthyle 3 donnent un doublet (J = 6,5 Hz) centré à δ = 0,9 ppm. Ceux des méthyles 5 donnent deux singulets centrés à δ = 0,9 ppm et δ = 1,05 ppm.

Il n'y a pas de protons éthyléniques.

N-(triméthyl-3,4,4 cyclopentyl) morpholine * **26**.

L'énamine **25** est hydrogenée sur Pd/C 10 %.

$Eb_{10} = 108$ °C; $n_D^{25} = 1{,}4680$.

IR: pas de bande entre 1 550 et 1 700 cm^{-1}.

RMN ($CDCl_3$) : les protons du méthyle 3 donnent un doublet J = 5,8 Hz) centré à δ = 0,86 ppm.

Ceux des méthyles en 4 donnent deux singulets centrés à δ = 0,86 et 0,96 ppm.

Bibliographie.

(1) M. Rivière, *These de Doctorat d'Etat*, Toulouse, 1970.

(2) H. Mazarguil et A. Lattes, publication précédente (partie III).

(3) V. L. Tweedie et J. G. Allabashi, *J. org. Chem.*, 1971, 36, 3676.

(4) N. J. Leonard et W. J. Musliner, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 639.
(5) W. S. Johnson, V. J. Bauer et R. W. Franck, *Tetrahedron Letters*, 1961, n° 2.
(6) A. G. Cook, W. C. Meyer, K. E. Ungrodt et R. H. Mueller, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 14.
(7) F. Liberatore, V. Carelli et M. Cardellini, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 4735.
(8) G. Stork et G. Birnbaum, *Tetrahedron Letters*, 1961, n° 10, p. 313.
(9) J. W. Lewis et A. A. Pearce, *J. chem. Soc.*, B, 1969, **7**, 863.
(10) J. L. Bellamy, *The infrared spectra of complex molecules*, London, Methuen et CO, 1964, p. 37.
(11) H. Mazarguil et A. Lattes, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 319-324.
(12) K. Nagarajan et S. Rajappa, *Tetrahedron Letters*, 1969, **27**, 2293.
(13) J. J. Perie et A. Lattes, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 583.
(14) *Organic Synthese*, New York, Wiley et Sons, 1966, Vol. 46, 89.
(15) N. F. Firrell et P. W. Hickmott, *J. chem. Soc.*, (C), 1970, p. 716.

ENAMINES DE LA N-METHYL ET N-PHENYL PIPERAZINE

IX - HYDROGENATION TOTALE D'AMINODIENES,

par H. MAZARGUIL et A. LATTES

(E.R.A. n° 264, "Composés azotés polyfonctionnels, U.E.R. de Chimie Organique, 118, route de Narbonne -31-TOULOUSE)

L'hydrogénation totale d'aminodiènes de la triméthyl-3,4,4, cyclopentène-2 one et celle d'amines β-γ insaturées résultant de la réduction partielle des précédents, conduisent à des produits différents : chaque type de composés donnant de manière spécifique l'un des deux diastéréoisomères attendus. Des considérations stériques à partir des énamines ou des amines β-γ éthyléniques suffisent à expliquer cette spécificité.

Les mêmes composés fonctionnels à partir de l'isophorone sont réduits seulement de façon stéréosélective. On observe, dans tous les cas, la formation des deux diastéréoisomères dont les proportions différentes s'expliquent par l'équilibre qui existe entre formes isomères des aminodiènes et par les critères stériques imposés par la géométrie des énamines et amines β-γ insaturées.

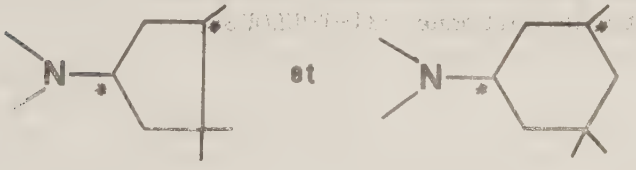
Dans une publication antérieure (1) nous avons exposé les résultats concernant la réduction partielle d'aminodiènes de la triméthyl-3,4,4 cyclopentène-2 one, et de l'isophorone, par le borohydrure de sodium d'une part et par l'hydrogène moléculaire en présence de catalyseur de Lindlar d'autre part.

Des essais de réduction complète en présence de Pd/C à 10% de Pd,

- soit à partir des aminodiènes
- soit à partir des amines β - γ éthyléniques obtenues par réduction des premiers par le borohydrure de sodium,

nous ont conduits à deux produits différents séparés par chromatographie en phase gazeuse.

L'analyse élémentaire des substances étant identique, il s'agit, sans aucun doute, des paires de diastéréoisomères correspondant à chacune des deux formules :



a et b et c et d

N- { Pyrrolidine, Pipéridine, Morpholine, N-méthyl pipérazine

A) - Etude analytique des produits bruts provenant de l'hydrogénation des aminocyclopentadiènes, et des aminocyclopentènes.

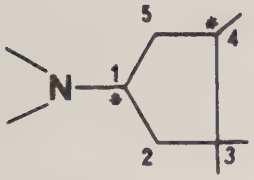
Les chromatogrammes réalisés tant en chromatographie analytique (colonne UCCW, SE 30, ou carbowax 20 M) qu'en chromatographie préparative (Carbowax 20 M) n'ont permis de détecter qu'un seul produit d'hydrogénation totale de l'aminocyclopentadiène. L'hydrogénation de l'amine β - γ insaturée correspondante conduit également à un seul dérivé, différent du précédent.

Les spectres infrarouges des produits obtenus au cours de ces deux hydrogénations présentent des aspects différents dans la région des vibrations symétriques caractéristiques des méthyles. Nous avons rassemblé ces valeurs dans le tableau I.

Nous appellerons a le produit provenant de l'hydrogénation de l'aminodiène ou de l'énamine (ces deux substances donnant le même diastéréoisomère comme nous aurons l'occasion de le dire plus loin), et b celui provenant de la réduction de l'amine β - γ éthylénique

TABLEAU I

SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE DES PRODUITS DE REDUCTION DES COMPOSES CYCLOPENTENIQUES OU CYCLOPENTADIENIQUES



avec $\geq$N- { Pyrrolidine 48a ; Pipéridine 49b ; Morpholine 50a et b

Composé saturé N°	ν_{CH} (C-1)	ν_{CH_3} s(cm^{-1})	composé saturé N°	ν_{CH} (C-1)	ν_{CH_3} s(cm^{-1})
48a	1355	1365, 1377 1386	49b	1349	1365 ; 1374 1386
50a	1354,5	1365, 1375 1385	50b	1349	1366, 1374 1386

On doit noter ici que les bandes situées à 1355 cm^{-1} pour les composés a et 1349 cm^{-1} pour les composés b sont dues aux vibrations de déformation du C-H tertiaire sur le carbone relié à l'atome d'azote ; on doit aussi noter que ces bandes présentent un épaulement à environ 1342 cm^{-1} attribuable au C-H du carbone 4. Cette dernière remarque rapprochée des résultats obtenus par RMN devrait nous permettre d'attribuer l'orientation du reste aminé par rapport à celle des méthyles du cycle saturé formé au cours de la réduction.

- Spectrographie de RMN

Les déplacements des signaux des protons des différents méthyles des substances a et b sont rassemblés dans le tableau II.

Les numéros des produits nouveaux cités sont donnés à la suite de ceux parus réf. (8).

TABLEAU II

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES COMPOSES a et b (Varian T 60)

Composé saturé N°	Solvant	H-C-CH3		CH3-C-CH3 (1) (2)	Δδ*	composé saturé N°	Solvant	H-C-CH3		CH3-C-CH3 (1) (2)	Δδ*
		δ(Hz)	J(Hz)	δ(Hz)				δ(Hz)	J(Hz)	δ(Hz)	
48a	$CDCl_3$	52	5,8	51,2; 57,4	6,2	49b	$CDCl_3$	48,7	5,8	45; 57,5	12,5
50a	$CDCl_3$	52	5,8	51,5; 58	6,5		C_6H_6	46,9	5,8	42,8;56	13,8
	C_6H_6	50,3	5,7	51 ; 57	6	50b	$CDCl_3$	48,6	5,8	45,1;57,6	12,5

*$\Delta\delta = \delta_{CH_3}(1) - \delta_{CH_3}(2)$

Les résultats du tableau II nous conduisent à deux remarques principales :

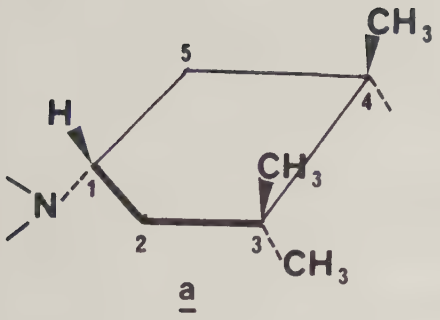
1°) - la différence de déplacement observée pour les protons des méthyles géminés passe de 6,2 Hz à 12,5 Hz selon le diastéréoisomère considéré ; seul le signal situé à champ plus faible est déplacé d'une valeur égale à 6 Hz.

2°) - La variation du déplacement des protons du méthyle 4 est égale à 3,4 Hz.

- Ces résultats semblent indiquer que le composé b présente des intéractions diaxiales très importantes, en particulier avec le groupement azoté : les méthyles en 3 et 4 seront alors déblindés par le doublet de l'azote, comme le montrent les modèles moléculaires.

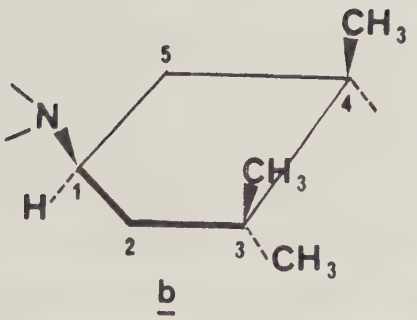
Donc dans le composé b le groupement amino est cis par rapport au méthyle en 4.

- Dans les composés a ce même groupement amino doit donc être trans par rapport au méthyle en 4, ce qui explique les résultats de la spectrographie de RMN : les intéractions étant ici moins importantes.



a

$\nu_{C-H(C-1)}$ = 1355 cm^{-1}



b

$\nu_{C-H(C-1)}$ = 1349 cm^{-1}

Le mécanisme de formation des composés a et b sera proposé plus loin.

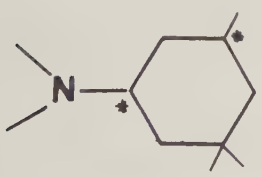
B) - Analyse des produits provenant de l'hydrogénation des aminocyclohexadiènes et aminocyclohexènes.

L'analyse chromatographique a montré que dans le cas des composés cycliques à six chainons, la réaction d'hydrogénation totale est seulement stéréosélective : les deux diastéréoisomères pouvant être caractérisés.

Par chromatographie vapeur, nous avons isolé ces diastéréoisomères. On appellera c le composé ayant le temps de rétention le plus court et d celui ayant le temps de rétention le plus long (tableau III).

TABLEAU III

POURCENTAGES DES DIASTEREOISOMERES c et d SELON L'AMINE ETHYLENIQUE OU L'AMINODIENE DE DEPART



avec N- { Pyrrolidine 51c et d ; Pipéridine 52c et d ; Morpholine 53c et d ; N-méthyl pipérazine 54c et d

Composé saturé N°	Aminodiène N°	% c	% d	Amine β - γ éthylénique N°	% c	% d
51		95	5			
54	5	90	10	17	74	26
53	7	85	15	19	71	29
52	8	90	10	20	76	24

Rappelons sur le tableau III que l'hydrogénation de l'aminodiène de la pyrrolidine conduit de façon très stéréosélective à l'amine de configuration c.

Signalons également que l'hydrogénation de l'énamine : 24 soit par $NaBH_4$, soit sur Pd/C donne 95% de forme c et 5% de forme d .

Spectrographie infrarouge des produits c et d

Dans le tableau IV sont rassemblées les fréquences attribuables aux vibrations symétriques et antisymétriques des méthyles. Bien qu'elles diffèrent en position et en intensité, il est difficile seulement d'après celles-ci de déterminer la structure de ces dérivés. La discussion concernant l'attribution éventuelle de ces bandes sera reprise après la partie RMN .

TABLEAU IV

SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE DES PRODUITS SATURES c et d

Composé Saturé N°		νCH_3 s(cm^{-1})	νCH_3 as (cm^{-1})	νCH(cm^{-1}) (++)
54	c	1375 1387 1393	1444 1455	1341 moyenne
	d	1372 1385	1440 1450	1344 faible
53	c	1378 1388 1398	(+)	1342 moyenne
	d	1377 1388	(+)	1343 faible
52	c	1378 1387 1392	(+)	1341 moyenne
	d	1372 1383	(+)	1342 faible

(+) La région du spectre correspondant à ces fréquences présente le même aspect que celle des produits 54c et 54d .

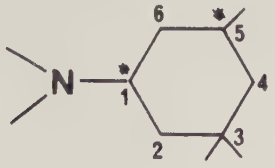
(++) On observe aussi d'autres bandes dans cette région à 1360 cm^{-1} pour c et 1333 et 1358 cm^{-1} pour d, mais il semble difficile d'attribuer ces bandes à des vibrations particulières.

Etude en RMN des produits c et d

Les résultats obtenus par RMN concernant les déplacements chimiques des méthyles des différents composés sont rassemblés dans le tableau V .

TABLEAU V

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES COMPOSES c et d : REFERENCE INTERNE TMS



c et d

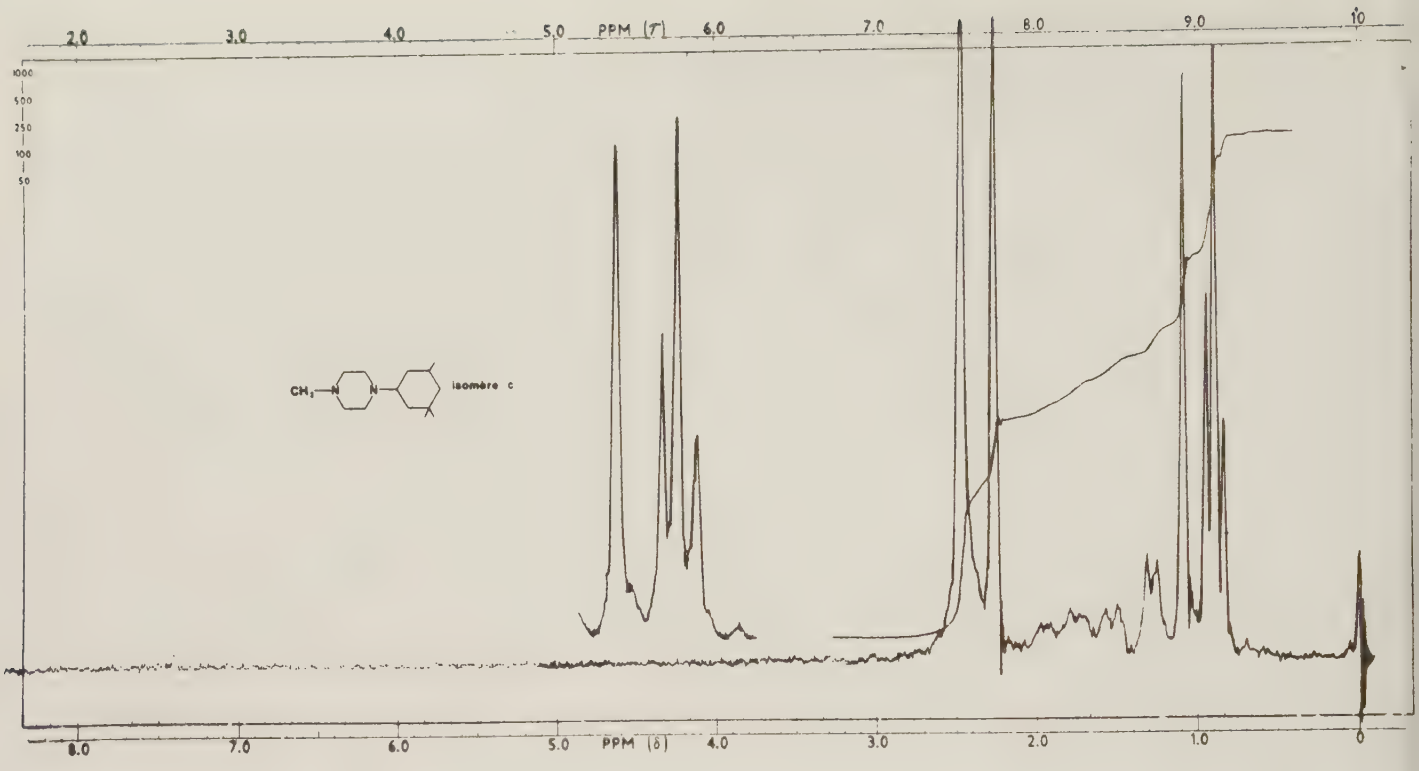
Dans ce tableau on envisagera seulement les déplacements des protons des méthyles dans les produits de réduction complète : ces derniers sont donnés en Hz.

composé saturé N°	Solvant	$-CH_3$ (C-5)				$(CH_3)_2$ (C-3)				
		c		d		c			d	
		δ(Hz)	J(Hz)	δ(Hz)	J(Hz)	axial	équato.	$\Delta\delta$(a-e)(Hz)	δ(Hz)	$\Delta\delta$(a-e)Hz
52	$CDCl_3$	54,5	6,5			54	63	9		
	C_6D_6	52	6,5	52,7	6,5	55	71	16	52 ; 55,5	3,5
53	$CDCl_3$	53	6,5			53	67	14		
54	$CDCl_3$	53	6,3	53	6,2	53,5	65,5	12	54 55,5	1,5
	C_6D_6	50,7	6,2	52	6,5	54	70,7	15,7	51,55	4

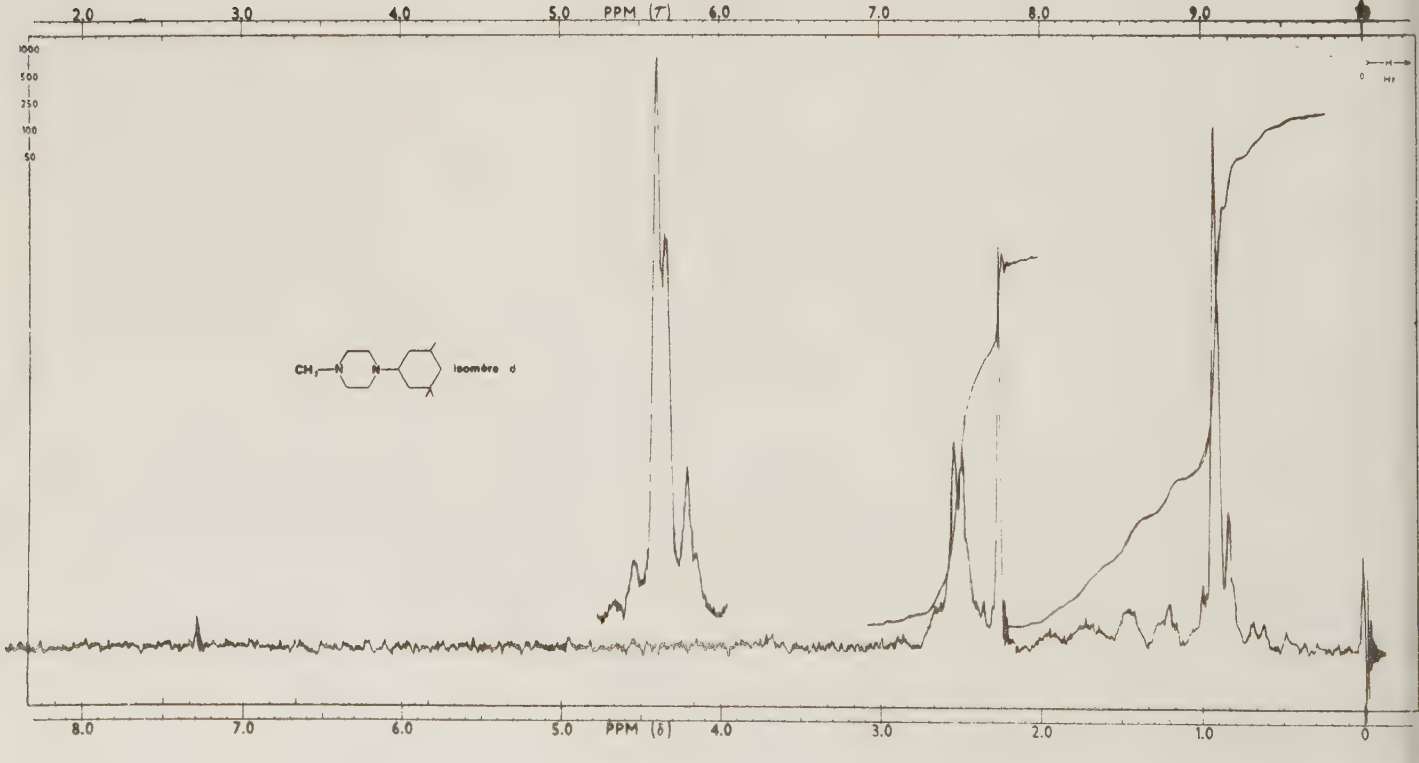
D'après les résultats connus concernant les déplacements des protons axiaux et équatoriaux (2) et ceux des méthyles axiaux et équatoriaux (3) nous avons attribué pour les différents composés c et d, les signaux correspondant au méthyle axial et au méthyle équatorial.

L'examen de ces déplacements et de la variation des déplacements des signaux des méthyles géminés : 12,14 et 9 Hz pour les isomères c et seulement d'environ 1,5 Hz pour les isomères d, montre qu'aux deux configurations correspondent de plus des conformations priviligiées du cycle nettement différentes.

Les résultats de la littérature concernant le $\Delta\delta$(a-e)Hz de gem diméthyl pour une forme chaise étant habituellement voisin de 10 Hz (4) il nous est permis de penser que le diastéréoisomère c existe dans une conformation chaise peu déformée alors qu'il doit en être différemment pour le diastéréoisomère d. De tels résultats sont aussi en bon accord avec les données de la littérature concernant ce type de molécule (5).



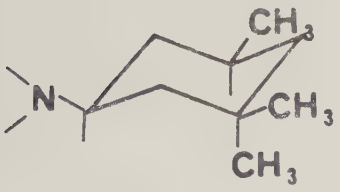
Spectre RMN de l'isomère c
(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)



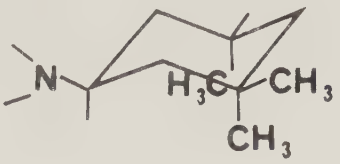
Spectre RMN de l'isomère d
(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

Détermination des configurations c et d :

Les résultats précédents montrent que les substances examinées peuvent correspondre aux deux diastéréoisomères que nous pouvons en première approximation représenter ci-dessous en conformation chaise :



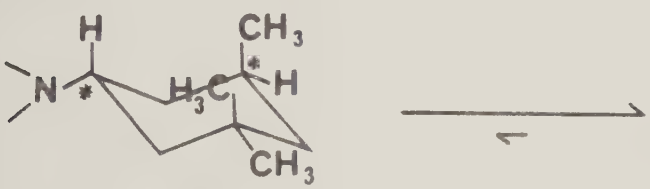
cis c



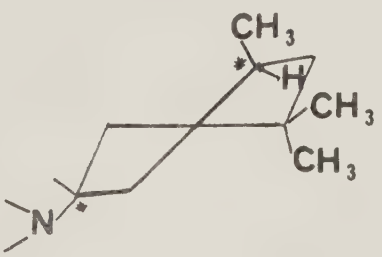
trans d

Les différences observées peuvent s'interprêter pour ces deux diastéréoisomères par l'existence des conformations privilégiées différentes que nous venons d'introduire plus haut.

Le premier diastéréoisomère (CH_3 et $\geq N-$ équatoriaux), dont la conformation vraisemblablement la plus stable est présentée ci-dessus, peut exister dans une conformation chaise plus ou moins déformée : il n'en est vraisemblablement pas de même pour le second dont deux substituants en 1-3 devraient être axiaux. On peut envisager alors pour ce dernier une conformation croisée :



trans



(d)

Dans cette éventualité on peut remarquer qu'une telle conformation croisée rend équivalents (ou presque) les deux méthyles géminés, ce qui doit se traduire en RMN par une très faible différence de déplacements chimiques entre les méthyles géminés : c'est ce que nous observons pour l'isomère d .

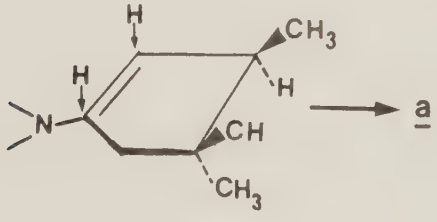
De plus en spectrographie infrarouge nous avons signalé la disparition de la bande au-dessous de 1390 cm^{-1} pour l'isomère d. Cette bande est due aux méthyles axiaux des molécules en conformation chaise (les bandes attribuables aux méthyles axiaux se situant généralement à un déplacement plus élevé en nombre

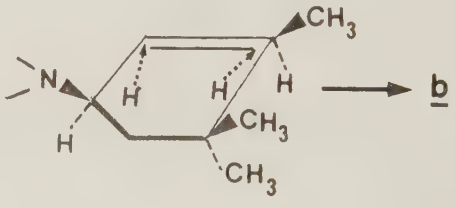
d'onde que les méthyles équatoriaux (6). Ce point particulier confirme les résultats de la RMN ce qui permettra d'attribuer une conformation croisée à la forme d qui serait ainsi l'isomère trans.

C) - Mécanisme de l'hydrogénation

- Origine des diastéréoisomères a et b .

La considération des effets stériques dans les molécules d'aminocyclopentènes montre que l'hydrogénation des énamines doit se faire essentiellement comme indiqué ci-dessous :





L'hydrogénation des aminocyclopentadiènes doit également conduire à ce même résultat car l'hydrogénation catalytique partielle de ces derniers conduit aux énamines (1).

Ce schéma justifie donc l'obtention de diastéréoisomères a à partir des aminocyclopentadiènes.

Des considérations du même ordre montrent que l'hydrogénation de l'amine cyclopenténique doit conduire au diastéréoisomère b .

- Origine des diastéréoisomères c et d .

Afin d'éliminer l'éventualité d'équilibration des deux isomères c et d nous avons mis ces derniers en présence de Pd/C avec ou sans solvant (dioxanne, alcool éthylique) pendant 3 jours à la température ordinaire. Aucune variation notable des proportions n'a été observée par chromatographie en phase gazeuse : la différence des proportions de c et de d dans le mélange est donc indépendante des conditions et de la durée de l'hydrogénation.

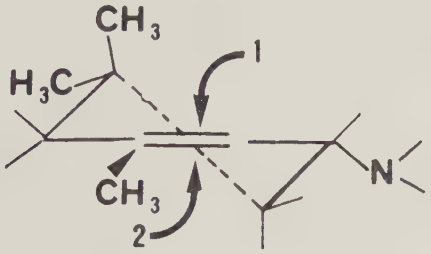
Deux cas seront envisagés successivement :

1°) - Hydrogénation des amines β - γ éthyléniques

Les amines β - γ éthyléniques de départ présentent pour les $\Delta\delta$ des méthyles géminés une valeur voisine de 7 Hz, valeur également trouvée pour les mêmes types de protons d'un composé intermédiaire du même type par exemple : le chlorure d'isophoryle.

Cette valeur de $\Delta\delta$ reliée à ce que nous savons de la géométrie du cyclohexène, montre qu'une telle inéquivalence est conforme avec une structure demi-chaise (p. 109 réf. (5)). Si l'on considère cette structure on constate dès lors que :

- si l'hydrogénation a lieu du côté (1) c'est-à-dire du côté du CH_3 axial, on obtiendra la forme diéquatoriale c.
- si l'hydrogénation se produit par une attaque sur la face (2), nous aurons une forme diaxiale 1,3 (en conformation croisée).



1 ⟶ c

2 ⟶ d

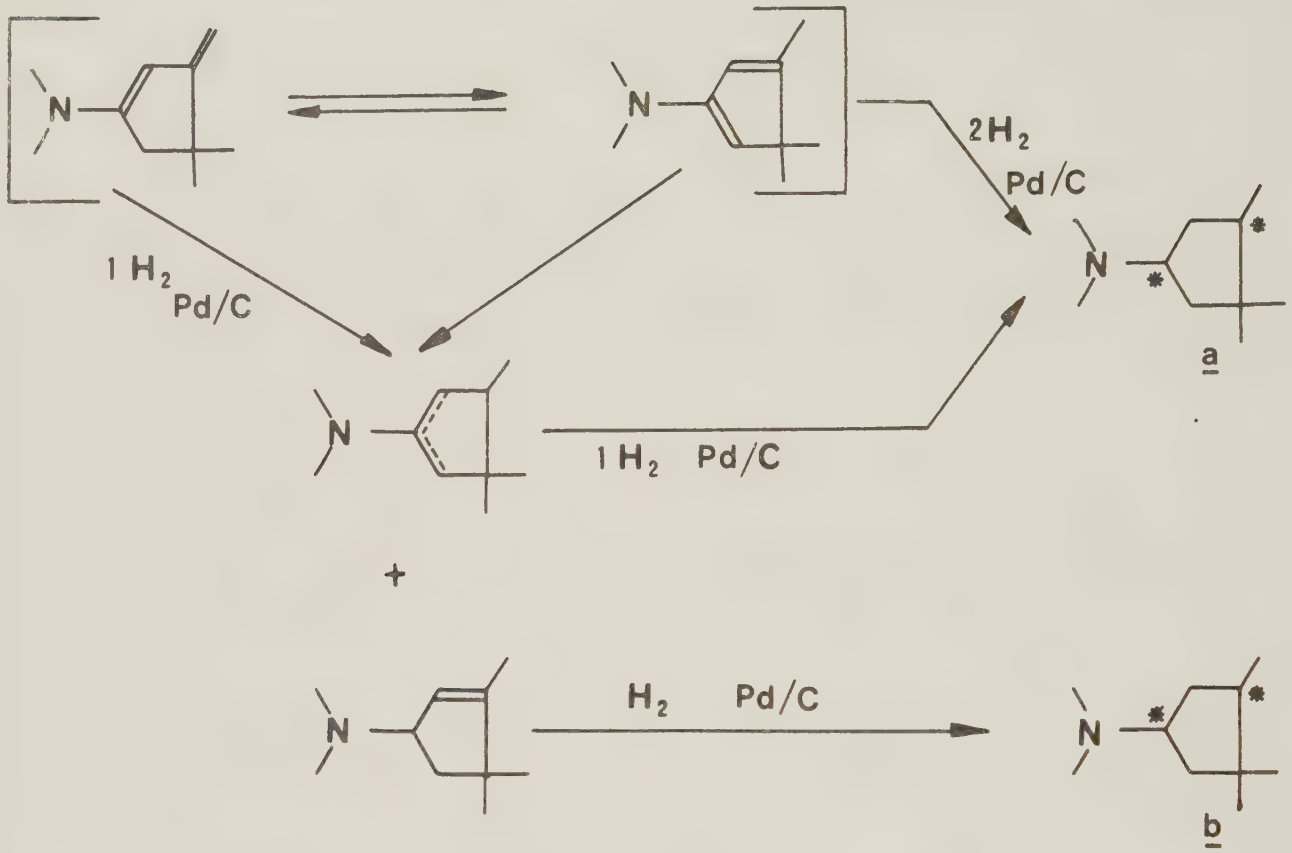
Les diastéréoisomères de configuration cis étant prédominants, on voit que l'approche de l'hydrogène est donc favorisée du côté 1, ce qui est normal étant donné la position du groupement aminé dans ce modèle.

2) - Hydrogénation des aminodiènes .

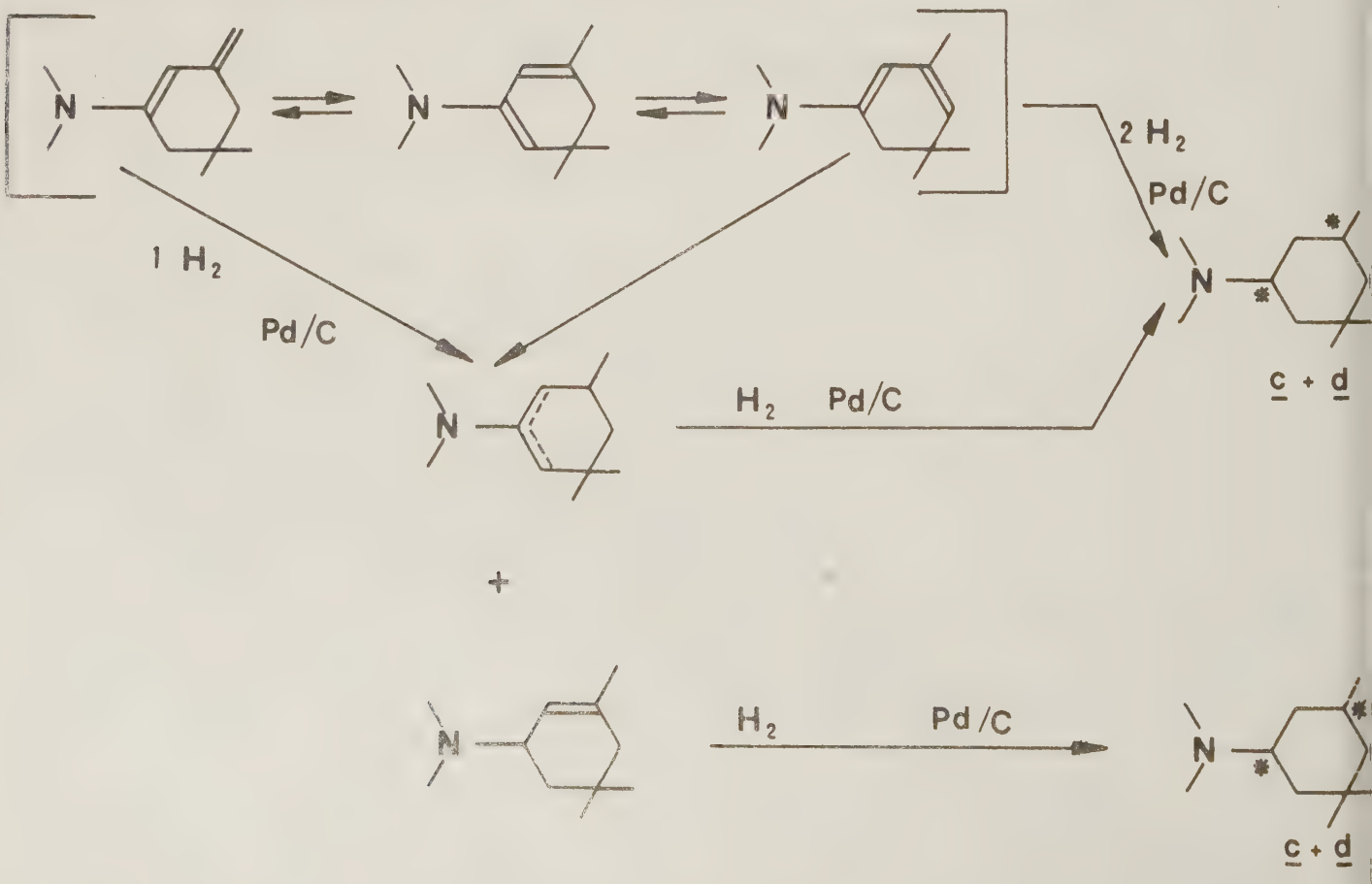
Plusieurs facteurs peuvent intervenir ici sur le sens de la réduction. Plus particulièrement elle peut dépendre de la proportion des différents isomères dans le cas des aminodiènes (voir, schéma II).

Rappelons en effet que les trois aminodiènes possibles dans chaque cas se classent en deux groupes :
- le premier comprend les formes (A) et (C) (les plus conjuguées) dont l'hydrogénation partielle donne exclusivement l'énamine (1) qui à son tour est réduite presque exclusivement en produit saturé de configuration cis.
- le second constitué seulement par la forme (B) (conjuguée-croisée) dont l'hydrogénation partielle donne exclusivement l'amine β -γ éthylénique (1) qui est réduite ensuite (comme nous venons de l'indiquer) en un composé trans en proportion notable. On note en effet que l'aminodiène de l'isophorone et de la pyrrolidine pour lequel on n'a pas décelé de forme conjuguée-croisée ne donne pas de forme d par hydrogénation directe. Quant aux aminodiènes 5, 7, 8, la proportion de diastéréoisomère d semble être en rapport avec la proportion de la forme conjuguée-croisée de ces derniers.

Aminocyclopentadiènes : origine des diastéréoisomères a et b



Aminocyclohexadiènes : origine des diastéréoisomères c et d



de ces derniers. Ceci est d'ailleurs confirmé par une augmentation importante du pourcentage en composé d lorsqu'on hydrogène l'amine β - γ insaturée intermédiaire.

Le problème de l'origine des deux diastéréoisomères se ramène donc à celui :

- de l'équilibre entre les différentes formes A, B, C, déjà étudié par ailleurs (7).
- de la réduction de l'énamine et de son isomère, l'amine β - γ éthylénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été effectués sur appareil Varian A 60 ou T 60, la référence interne étant le TMS, la nature du solvant étant précisée dans le texte, les spectres infrarouge pris en film liquide grâce à un appareil IR 12 Beckmann.

Les hydrogénations sont effectuées à l'aide d'un appareil que nous avions utilisé lors de la réduction partielle des aminodiènes (1).

Les analyses élémentaires de ces substances sont en bon accord avec les formules brutes.

I - Produits préparés avec les aminocyclopentadiènes → diastéréoisomère a et les aminocyclopentènes → diastéréoisomère b.

- *Triméthyl-3,3,4 cyclopentyl-1 pyrrolidine* : 48 a

  $Eb_{15} = 115°C$; $n_D^{25} = 1,4700$

- *Triméthyl-3,3,4 cyclopentyl-1 pipéridine* : 49 b

  $Eb_{15} = 117°C$; $n_D^{25} = 1,4720$

- *Triméthyl-3,3,4 cyclopentyl-1 morpholine* : 50 a

  $Eb_{15} = 123°C$; $n_D^{25} = 1,4687$

- *Triméthyl-3,3,4 cyclopentyl-1 morpholine* : 50 b

  $Eb_{15} = 123°C$; $n_D^{25} = 1,4200$

Spectrographie infrarouge

Les bandes situées entre 1377 et 1374 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations CH_3s sur le carbone 4 et celles situées à 1366 ou 1365 et 1386 cm^{-1} aux vibrations de déformation des méthyles géminés.

II - Produits préparés avec les aminocyclohexadiènes

Les chromatogrammes réalisés avec les mêmes colonnes que celles utilisées pour les composés précèdents nous ont donné les résultats rassemblés dans le tableau III ; la chromatographie préparative étant réalisée sur colonne carbowax 20 M.

- *Triméthyl-3,3,5 cyclohexyl-1 pipéridine* 52 (c + d)

$Eb_{10,5}$ = 116°C ; n_D^{25} = 1,4740

Amine β - γ éthylénique de la pipéridine : on obtient par réduction un mélange ayant les mêmes propriétés physicochimiques que celui obtenu lors de la réduction de l'aminodiène.

Avec les autres amines, le mélange brut a été purifié par chromatographie en phase gazeuse directement : les indices des diastéréoisomères purs ne sont pas donnés car les quantités de produit séparés sont trop faibles.

- *Triméthyl-3,3,5 cyclohexyl-1 morpholine* 53 (c + d)

$Eb_{17,5}$ = 127-128°C ; n_D^{25} = 1,4760 pour le mélange des deux diastéréoisomères

- *Triméthyl-3,3,5 cyclohexyl-1 N-méthyl pipérazine* 54 (c + d)

Eb_{12} = 128-129°C ; n_D^{25} = 1,4771 (pour le mélange des deux diastéréoisomères).

BIBLIOGRAPHIE

1) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., 1971, p. 119

2) - D.W. MATHIESON. Nuclear magnetic resonance for organic chemists, Academic press (London) LTD, 1968, p. 30-31

3) - Dao Huy Giao, Thèse de Doctorat d'Etat, Toulouse, 1970, p. 393

4) - L. CAZAUX, Thèse de doctorat d'Etat, Toulouse, 1967, n° 310

5) - E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, G.A. MORRISON "Conformational analysis", John Wiley et Sons, New York, 1966, p. 62

6) - B. FREMAUX, M. DAVIDSON, M. HELLIN, F. COUSSEMANT, Bull. Soc. Chim., 1967, 11, 4243

7) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., partie VI et VII, en cours d'impression

8) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim., partie VIII, en cours d'impression.

TROISIEME PARTIE

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES PIPERAZINES PREPAREES. APPLICATION A L'ETUDE DE LA NUCLEOPHILIE RELATIVE DES ENAMINES ET DES AMINES TERTIAIRES

CHAPITRE I

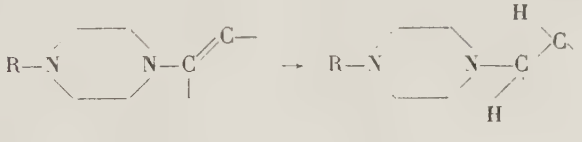
CHIMIE ORGANIQUE. — *Énamines de la N-méthyl et de la N-phénylpipérazines. Synthèse de pipérazines N, N'-disubstituées dissymétriques et de pipérazines N-monosubstituées.* Note de MM. **Honoré Mazarguil** et **Armand Lattes**, transmise par M. Georges Champetier.

1 - *Hydrogénation des énamines*

L'hydrogénation catalytique des énamines de la N-méthyl et N-phénylpipérazines permet d'obtenir, avec d'excellents rendements, les pipérazines N, N'-disubstituées dissymétriques. L'élimination basique du groupement phényle, après para nitrosation, conduit ensuite aux pipérazines N-monosubstituées.

Dans un Mémoire récent, nous avons présenté les préparations et l'étude des propriétés physicochimiques d'énamines de la N-méthyl et de la N-phénylpipérazines ([1]). Ces composés nous ont permis de préparer, en particulier des dérivés non symétriques de la pipérazine, di ou monosubstitués.

A. Pipérazines disubstituées dissymétriques. — L'action d'un certain nombre de cyclanones et de l'isobutyraldéhyde sur la fonction amine secondaire de pipérazines N-méthyl ou N-phényl substituées, conduit aisément aux énamines correspondantes. Nous avons réalisé l'hydrogénation de ces énamines, dans le but d'obtenir les dérivés saturés :



De manière générale, les énamines peuvent être hydrogénées soit directement, soit à partir de leurs sels :

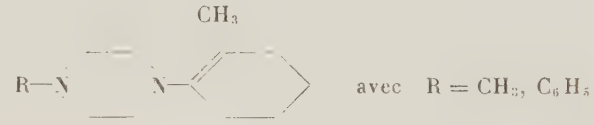
— L'hydrogénation directe peut se faire soit par catalyse : PtO_2 [([2]), ([3])], soit par voie chimique. Dans ce dernier cas, l'acide formique à 98 % réduit facilement ces composés [([4]), ([5]), ([6])] ainsi d'ailleurs que le borohydrure de sodium ([7]) et le dichlorohydrure d'aluminium ([8]).

— Les sels d'immonium sont surtout réduits par $LiAlH_4$ [([9]), ([10])] aussi par l'hexaméthylénimine [([5]), ([11])].

Parmi ces différents procédés, nous avons choisi l'hydrogénation directe par voie catalytique. A cet effet, nous avons opéré dans du cyclohexane anhydre, en présence de Pd/C à 5 %. Toutes les énamines provenant de cyclanones non substituées étudiées ont été totalement réduites à la pression atmosphérique, les cycles à cinq et six chaînons étant plus facilement réduits que ceux à sept et huit carbones.

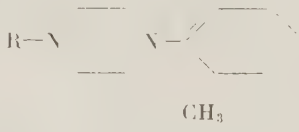
(2)

Il est à remarquer que les énamines de cyclanones substituées, telles que la substitution se trouve sur la double liaison, présentent une grande résistance à l'hydrogénation. Cette influence de la structure se retrouve déjà dans les énamines de l'isobutyraldéhyde qui ne sont hydrogénées que sous pression (10 à 20 kg). Les composés :



avec $R = CH_3$, C_6H_5

n'ont pu être hydrogénés, même sous pression, les isomères :



étant réduits sur Pd/C à la pression atmosphérique.

Le tableau I rassemble les constantes physicochimiques des nouvelles pipérazines N, N'-bisubstituées ainsi préparées.

TABLEAU I.

R'—N N—R.

	R = CH_3. (A)		R = C_6H_5. (B)	
R	É (°C/mm Hg).	n_D^{25}.	F_{inst} (°C).	n_D^{25}.
I.....	98– 99/12	1,4810	97,5– 98 (**)	–
II.....	76– 77/1,8	1,4860	109,5–110 (**)	–
III.....	127–128/10	1,4910	58–59 (***)	–
IV.....	142–143/10	1,5146	45–46 (***)	–
V.....	71– 72/18	1,4450	123–125/2	1,5340 (*)
VI.....	71– 72/1	1,4968	83–84 (**)	–

I, cyclopentyl; II, cyclohexyl; III, cycloheptyl; IV, cyclooctyl; V, isobutyl; VI, norbornyl.

(*) Ce composé cristallise après distillation.

(**) Recristallisé dans l'éther éthylique anhydre.

(***) Recristallisé dans l'hexane.

B. PIPÉRAZINES N-MONOSUBSTITUÉES. — Les pipérazines disubstituées (B), comportant un groupement N-phényl, nous ont permis, par para nitrosation puis élimination basique, d'obtenir les pipérazines N-monosubstituées correspondantes.

Parmi les nombreuses méthodes connues [(12) à (16)] nous avons utilisé celle mise au point par Prelog et coll. (15) que nous avons modifiée afin de l'adapter à notre problème. Nous rapportons dans la partie expérimentale, un exemple de para-nitrosation et d'élimination.

(3)

Le tableau II rassemble les constantes des produits ainsi préparés.

TABLEAU II.

R'—N N—R R = H.(C)

R'.	Diamine. É (°C/mm Hg).	Rdt % (*).	Dipicrate (*). F (°C) (***).	R'.	Diamine. É (°C/mm Hg).	Rdt % (*).	Dipicrate (**). F (°C) (***).
I.....	$103-105/_{11}$	55	248-250	IV.....	$111-113/_{2}$	58	253
II.....	$85/_{2,5}$	67	250	V.....	$60-61/_{10,5}$	40	251
III.....	$102/_{2,5}$	29	249	VI.....	$87-88/_{2}$	70	250

(*) Les rendements sont calculés d'après le poids de produit pur obtenu à la distillation.

(**) Les pipérazines préparées étant très basiques et se carbonatant rapidement nous avons procédé à l'analyse des dipicrates plus stables.

(***) La décomposition est instantanée à cette température.

Les résultats des microanalyses des produits présentés dans les tableaux I et II sont conformes aux formules proposées.

PARTIE EXPÉRIMENTALE. — Nitrosation et élimination du groupement phényle de la pipérazine 11 (B).

On dissout 0,039 moles de N-phényl N'-cyclohexylpipérazine (II B) dans 25 ml d'eau puis on ajoute lentement et en refroidissant 25 g d'acide chlorhydrique concentré. La nitrosation est réalisée en ajoutant 10,5 g de nitrite de sodium tout en maintenant la température au-dessous de 2°C. Après abandon 2 ou 3 h à 0°C on neutralise par addition de 180 cm^3 de Na_2CO_3(N). Une fois réchauffée à température ambiante, la solution est saturée par un courant de SO_2 gazeux puis chauffée à 80°C pendant 1 h : elle est alors parfaitement transparente.

L'élimination du groupement aromatique est effectuée sur la solution concentrée à laquelle on ajoute 85 cm^3 de potasse à 50 %.

Après chauffage à 70°C environ pendant 30 mn (chauffage au cours duquel on observe un léger dégagement d'ammoniac), on extrait à l'éther éthylique. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée. La N-cyclohexylpipérazine est obtenue pratiquement pure par distillation.

(1) H. MAZARGUIL et A. LATTES, *Bull. Soc. chim. Fr.* (à paraître).

(2) C. MANNICH et H. DAVIDSEN, *Chem. Ber.*, 69 B, 1936, p. 2106.

(3) C. MANNICH, K. HANDKE et K. ROTH, *Chem. Ber.*, 69 B, 1936, p. 3267.

(4) P. L. DEBENNEVILLE et J. H. MACARTNEY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 1950, p. 3073.

(5) M. A. VOLDINA, V. G. MISHINA, A. P. TERENT'EV et G. V. KIRYUSHKINA, *Zh Gbsheh. Kim.*, 32, 1962, p. 1922.

(6) A. G. COOK, C. MEYER, K. E. UNGRODT et R. H. MUELLER, *J. Org. Chem.*, 31, 1966, p. 14-20.

(7) W. S. JOHNSON, V. J. BAUER et R. W. FRANK, *Tetrahedron Lett.*, n° 2, 1961, p. 72.

(4)

(8) J. Sansoulet et Z. Welvart, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1962, p. 77.
(9) N. J. Léonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer et V. W. Gash, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1965, p. 439.
(10) N. J. Leonard et F. L. Hauck, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 1957, p. 5279.
(11) E. L. Patmore et H. Chafetz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 32, 1967, p. 1254-1255.
(12) D. S. Pratt, C. O. Young, *J. Amer. Chem.*, 40, 1918, p. 1428-1431.
(13) E. Sol Morera, *Quin e ind.*, 71, 1929, p. 303-304.
(14) Friedlander, III, 957, *D. R. P.*, 74, p. 628.
(15) V. Prelog, V. Stepan, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 7, 1935, p. 93-103.
(16) Kuchi Fuju et Hiroyasu Watanabe, *Japan.*, 8878, 17 octobre 1956.

(*Institut National des Sciences appliquées*
et *Laboratoire de Pétroléochimie, Nouvelle Faculté des Sciences,*
118, *route de Narbonne, Toulouse, Haute-Garonne.*)

2 - Autres méthodes de synthèse des pipérazines N-monosubstituées et N,N' disubstituées.

Nous avions déjà indiqué (1,2) la préparation d'un certain nombre de pipérazines dissymétriques, d'une part par hydrogénations d'énamines de pipérazines et d'autre part par élimination basique du groupement aromatique des précédentes.

Nos études, tant pour la détermination et la comparaison des pKa apparents des pipérazines monosubstituées ou disubstituées, que pour leur quaternisation (mono et diquaternisation) nous ont conduit à préparer certaines de celles-ci par d'autres méthodes que nous exposons ci-après.

A - PREPARATION DES N-ISOPROPYL et N-TERTIOBUTYL PIPERAZINES N- SUBSTITUEES

Ces produits sont préparés à partir d'une cyclisation d'une amine tertiaire β ,β'-dichlorée par une amine primaire : ce procédé a été décrit par KATRITZKY (voir partie expérimentale et réf. (3)). Le tableau III rassemble leurs caractéristiques physicochimiques.

B - PREPARATION DE LA N-ISOPROPYL ET DE LA N-TERTIOBUTYL PIPERAZINE

L'hydrogénolyse des pipérazines N-benzylées (4) fournit une méthode commode pour obtenir ces pipérazines N-monosubstituées (tableau III).

C - PIPERAZINES N-N' DISUBSTITUEES

La réduction sur Pd/C de diénamines nous a permis d'obtenir très facilement les pipérazines N,N'-disubstituées symétriques, nous avons également utilisé la méthode de méthylation d'amines secondaires de Eschweiler-Clark , qui nous a permis de préparer ainsi la N,N'-diméthyl pipérazine.

- La N,N'-diisopropyl pipérazine et la N-méthyl N'-tertiobutyl pipérazine ont pu être facilement obtenues par la méthode de KATRITZKY et al. (3).

- Enfin la méthode de N-arylation mise au point par CAUBERE (6) nous a permis de synthétiser la N-méthyl N'-phényl pipérazine également déjà décrite (8). Les propriétés physicochimiques de toutes ces substances sont rapportées dans le tableau III.

TABLEAU III

Pipérazines du type :

R' = { VII isopropyle ; VIII tertiobutyle ; IX phényle ; X cyclopentyle ; XI cyclohexyle ; XII isobutyle } et R = { méthyle (A) ; phényle (B) ; H (C) ; cyclohexyle (D) ; benzyle (E) ; isopropyle (F) ; t-butyle (I) ; cyclopentyle (J) ; isobutyle (H) }

Composé N°(+)		Eb(°C/mmHg)	$F_{inst.}$ (°C) (solvant)	n_D^{25}	Rdt. %	méthode Réf.
VII	B	105/1	60 (acétone)		53	3
	C	69-70/15			100	4
	D	82-83/0,8		1,4870	60	3
	E	105/1		1,5192	54	3
	F	135/100			75	3
VIII	A	78/16		1,4549	80	3
	B		89 (acétone)		52	3
	C	80/16,5			55	4
	D	158/17	65°		55	3
	E	176/18		1,5156	62	3
IX	A	87-88/1			65	2
X	J		84-85 (éther éthylique)		70	2
XI	D		119-120 (éther éthylique)		75	2
XII	H	103-104/14,5		1,4456	60	2

(+) La numérotation en chiffres romains suivie d'une référence en lettre fait suite à celle affectée aux produits de la référence (2).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les produits originaux sont marqués d'un astérique.

A - METHODES DE KATRITZKY (3)

- Préparation des di(hydroxy-2 éthyl) tertiobutyl et di(hydroxy-2 éthyl) isopropyl amine

La tertiobutyl ou l'isopropylamine (1 mole en solution dans 250 cm^3 d'eau) sont ajoutées lentement à une solution d'oxyde d'éthylène dans l'eau (2 moles dans 250 cm^3 d'eau) maintenue à 0°C. L'agitation du mélange est poursuivie pendant 6 heures à la température ordinaire. L'eau est alors évaporée et le résidu distillé donne l'aminodiol sous forme d'huile visqueuse.

- Di(hydroxy-2 éthyl) t-butylamine : $(CH_3)_3C-N<^{CH_2CH_2OH}_{CH_2CH_2OH}$

Eb_{10} = 142-145°C, (litt.(3) : Eb_{10}=140-145°C)
Rdt. 60%

- Di(hydroxy-2 éthyl) isopropylamine (*) $(CH_3)_2CH-N<^{CH_2CH_2OH}_{CH_2CH_2OH}$

Eb_{15} = 142°C ; Rdt. 70%

- Préparation des chlorhydrates d'aminodiols

Le chlorure de thionyle fraîchement distillé (120 cm^3 dans 70 cm^3 de chloroforme) est ajouté lentement aux diols préparés ci-dessus (0,25 mole en solution dans 70 cm^3 de chloroforme) maintenu à 0°C. L'addition terminée, on porte à reflux pendant 30 mn. Le solvant et le chlorure de thionyle sont alors évaporés au bain marie. Le résidu est repris par un mélange de méthanol et d'éther éthylique. Les chlorhydrates ainsi obtenus sont stables et recristallisés dans le mélange éthanol-éther.

- Chlorhydrate de la di(chloro-2 éthyl) t-butylamine

Cristaux blancs : F : 212°C ($Litt_{(3)}$ = 178-179°C) ; Rdt. 98%

- Chlorhydrate de la di(chloro-2 éthyl) isopropylamine (*)

Cristaux blancs : F : 215°C ; Rdt = 98%.

- Préparation des pipérazines N,N' disubstituées

Les deux chlorhydrates précédents sont utilisés pour préparer l'amine β, β'- dichlorée. Pour cela ils sont traités par un excès de soude N qui libère dans les deux cas une huile visqueuse peu stable : la solution aqueuse saturée par NaCl est extraite au benzène. Les rendements en amine β,β'-dichlorée sont d'environ 80 à 90%.

La solution benzénique est séchée sur sulfate de magnésium et l'amine chlorée brute est cyclisée avec une amine secondaire convenable dans l'éthanol sec à reflux.

Le même mode opératoire a été utilisé pour toutes les pipérazines préparées. L'amine β, β'-dichlorée (1/10 mole) est chauffée à reflux dans l'éthanol absolu pendant 48 heures avec l'amine correspondante. Le chlorhydrate formé au cours de la réaction est isolé par recristallisation et traité par une solution de soude 2 N. On extrait alors la pipérazine formée à l'éther.

Les amines β, β'- dichlorées de la tertiobutylamine et de l'isopropylamine ont été cyclisées avec l'aniline, la cyclohexylamine, la benzylamine. Les différentes constantes sont rapportées dans le tableau III.

Outre leurs propriétés physicochimiques, les dérivés synthétisés par cette méthode sont caractérisés en spectrographie de RMN :

- les pipérazines N-isobutyl substituées, par un doublet (J = 6,5 Hz) caractéristique du groupement diméthyle dont le déplacement est à δ = 1,05 ppm;

- les N-tertiobutyl pipérazines, par un signal unique correspondant à 9 protons à environ δ = 1,05 ppm.

Pour l'aspect des protons pipéraziniques et l'essai d'attribution des signaux observés, on se reportera au chapitre concernant l'analyse conformationnelle des amines libres.

Pipérazines N-monosubstituées :

L'hydrogénolyse des N-isopropyl et N-tertiobutyl N-benzylpipérazines réalisée sur Pd/C à 10% de Pd dans du dioxanne à la pression atmosphérique (4), conduit aux N-isopropyl et N-tertiobutyl pipérazines avec d'excellents rendements.

- *N-t·butyl pipérazine VIIIc* (*)

IR : film liquide ν_{NH} = 3270 cm^{-1}

Dipicrate : F = 272°C (avec décomposition)

Analyse : $C_{19}H_{22}N_8O_{14}$ Calc. % C 38,98 H 3,76 N 19,10
Tr. 38,86 3,77 19,39

- *N-isopropyl pipérazine VIIc* (+)

IR (film liquide) : ν_{NH} = 3272 cm^{-1}

Dipicrate : F = 267-268°C avec décomposition

Analyse : $C_{20}H_{24}N_8O_{14}$ Calc. % C 40,00 H 4,00 N 18,68
Tr. 40,27 3,89 18,59

- *Préparation de pipérazines symétriques N,N'-disubstituées*

a) - La réduction sur Pd/C à 10% de Pd de diénamines de la pipérazine a été utilisée avec succès : on a pu ainsi préparer les composés suivants :

- *N,N'-dicyclopentyl pipérazine XJ*
- *N,N'-dicyclohexyl pipérazine XIH*
- *N,N'-diisobutyl pipérazine XIIK*

Le produit obtenu par hydrogénation de la N,N' diisobutène-1 yl pipérazine est purifié par chromatographie en phase gazeuse sur colonne carbowax 20 M à 20% gaz vecteur Hélium.

b) - Autres méthodes de préparation de pipérazines symétriques :

- *N,N'-diméthyl pipérazine*

On utilise la méthode de Eschweiler - Clark décrite par PINE (5).

- *N,N'-diisopropyl pipérazine VII F*

On fait réagir l'isopropylamine sur la di(chloro-2 éthyl) isopropylamine selon la méthode décrite ci-dessus.

- *N-méthyl N'-t·butyl pipérazine VIII A*

On fait réagir un excès d'une solution alcoolique (dans l'alcool éthylique anhydre) de méthylamine sur la di(chloro-2 éthyl) tertiobutylamine selon la méthode déjà décrite (3).

- *N-méthyl N'-phényl pipérazine IX A*

L'action du bromobenzène en milieu HMPT + THF (mélange 1/1 en volume) sur le dérivé sodé de la N-méthyl pipérazine selon une méthode décrite (6) mais légèrement modifiée, nous donne la N-phényl N-méthyl pipérazine.

Pour cela, on chauffe à 45°C pendant 2 heures 0,1 mole de N-méthyl pipérazine, en présence d'un excès (0,125 mole) d'amidure de sodium (préalablement lavé au THF), en solution dans 20 cm^3 de THF et 20 cm^3 d'HMPT. On maintient l'agitation à la température ordinaire jusqu'à disparition complète de l'amidure (48 heures environ).

A cette solution maintenue dans la glace on ajoute, en une seule fois, 0,05 mole de bromobenzène sec;on porte alors à 40°C pendant l'addition d'une nouvelle quantité (0,125 mole) d'amidure de sodium. On maintient ensuite le chauffage à 35°C pendant 2 jours et on traite par la glace pilée. La phase organique est séparée de la phase aqueuse qu'on extrait à nouveau par l'éther éthylique (3 fois 20 cm^3) les solutions éthérées sont ensuite séchées sur carbonate de potassium et la solution résultante est distillée, le distillat est repris par l'eau, extrait à nouveau à l'éther et redistillé.

B I B L I O G R A P H I E

1) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, p. 319

2) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, C.R. série (C) 1968, 267, 724

3) - J.L. IMBACH, A.R. KATRITZKY, R.A. KOLINSKI, J. chem. Soc., B, 1966, 556

4) - Organic Reactions, Wiley, 1957, vol. 7, p. 275

5) - H. PINE, J. Chem. Educ., 1968, vol. 45, n°2, 118

6) - P. CAUBERE, Bull. Soc. Chim., 1967, p. 3446

7) - Mme MARTINET, Thèse de spécialité, Grenoble, 1969, p. 16

8) - V. PRELOG, V, STEPAN, Coll. Czch. Chem. Comm., 1935, 93-103

CHAPITRE II

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES PIPERAZINES PREPAREES

L'obtention de nombreux composés pipéraziniques - essentiellement bisubstitués en 1,4 - ainsi qu'un premier examen qualitatif de l'ensemble des spectres de RMN de ces composés, nous ont incités à une étude plus approfondie des phénomènes observés. Une première interprétation en fonction des résultats déjà connus dans la littérature, résultats que nous allons rappeler brièvement, sera proposée.

1 - *Mise au point concernant l'analyse conformationnelle des pipérazines et autres hétérocycles azotés.*

Il est aujourd'hui bien admis que le cycle de la pipérazine se présente généralement sous une conformation "chaise" privilégiée à la température ambiante (1). Cependant, l'intervention d'une conformation bateau ou d'une forme intermédiaire croisée sous l'influence de certains substituants ou même au cours de l'interconversion "chaise-chaise" ne doit pas être exclue.

Dans l'étude qui va suivre nous serons tout d'abord conduits à examiner les différents facteurs conformationnels susceptibles d'intervenir sur les déplacements chimiques des protons pipéraziniques et, plus spécialement :

- la vitesse d'inversion du cycle (hauteur de la barrière d'inversion) ;
- la vitesse d'inversion de l'azote (modifiée en fonction des substituants, ou même blocage de l'inversion par quaternisation).

- *Déplacements chimiques des protons du cycle*

Doublet libre et inversion de l'azote

De nombreux auteurs, en examinant les facteurs qui influencent les déplacements chimiques des protons axiaux et équatoriaux des carbones du cycle en α et α' de l'hétéroatome, ont déterminé la position axiale ou équatoriale préférentielle du doublet de l'atome d'azote lorsque celui-ci est substitué ou pas.

Ainsi, J.B. LAMBERT (2,4) a montré que pour la pipéridine elle-même, le doublet est préférentiellement équatorial, l'hydrogène de $\geq$N-H étant axial, tandis que dans les dérivés N-alkylés, le doublet est axial le groupement alkyle étant équatorial.

Ces résultats proviennent de la comparaison des déplacements chimiques entre protons axiaux et équatoriaux :

doublet équatorial	$\Delta\delta$ (a-e) = 0,40 à 0,50 ppm
doublet axial	$\Delta\delta$ (a-e) = 0,80 à 0,94 ppm

Dans les dérivés de la pipérazine le problème sera plus complexe, comme l'a montré SUDMEIER (3), par suite de l'influence du doublet du deuxième atome d'azote. Par exemple, si celui-ci est axial il aura un effet déblindant sur les protons axiaux des carbones en α et α' du premier. Ceci s'observe dans le cas de la N,N'-diméthyl pipérazine où, à basse température, $\Delta\delta_{(a-e)}$ = 0,63 ppm (6) au lieu des 0,8 à 0,94 ppm attendus.

On voit donc que dans le cas des dérivés de la pipérazine les influences des doublets libres axiaux et équatoriaux sur les déplacements chimiques seront opposées. On peut en effet représenter l'anisotropie de blindage d'un doublet libre de façon suivante (fig. 1), analogue à celle de la liaison carbonyle décrite par KARABATSOS (5) :

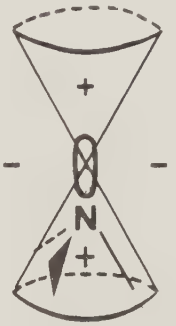


Figure 1

On peut ainsi prévoir les positions des doublets dans les différents cas susceptibles de se présenter :

- pipérazine simple : doublets équatoriaux
- pipérazines N-monoalkylées : un doublet axial
  un doublet équatorial ;
- pipérazines N,N'-dialkylées : doublets axiaux

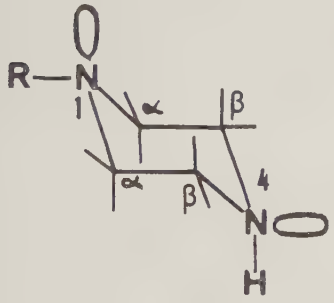


Figure 2

Ceci permet d'envisager, par exemple pour les pipérazines N-monoalkylées, un blindage différent des protons α et β . Dès lors, il faut s'attendre pour les protons du cycle, à un spectre de RMN comportant deux massifs symétriques : c'est en effet ce qui a déjà été rapporté pour la N-méthyl pipérazine à la température ordinaire (6). Les deux massifs sont comparables à ceux de la morpholine pour laquelle les protons en α de l'oxygène sont dans un massif, et ceux en α de l'azote dans un autre massif.

Interconversion de cycle

Dans le dernier exemple cité, il est à noter que la vitesse d'interconversion du cycle reste élevée. Dans ces conditions, les signaux observés sont une moyenne des déplacements chimiques de protons axiaux et équatoriaux. On pourra ainsi attribuer les massifs observés(2)et cela sera général, aux protons des

différents groupes méthylènes selon la position du doublet.

L'état d'hybridation de l'atome d'azote, important à connaître pour saisir son influence sur le facteur précédent, jouera aussi un rôle particulier en ce qui concerne l'inversion du cycle.

On sait en effet que la présence d'un atome hybridé sp^2 dans le cycle abaisse la hauteur de la barrière d'inversion de ce dernier vraisemblablement par une modification de la conformation (7). De même la N-acétyl et la N-phényl morpholine montrent toutes les deux une rapide inversion du cycle à -95°C, indiquant que les barrières d'inversion sont plus faibles que celle de la morpholine. Dans ces deux derniers composés, la paire d'électrons libres sur l'atome d'azote est probablement partiellement délocalisée sur les groupements substituants conférant ainsi un caractère de double liaison à la liaison >N-C (le spectre du groupement N-acétyl montre en effet que la rotation autour de la liaison >N-C est lente même à 0°C). L'hybridation de l'atome d'azote doit être intermédiaire entre sp^2 et sp^3 de sorte qu'il doit y avoir une augmentation de l'angle C-N-C et qu'il peut en résulter un léger aplatissement du cycle comparativement à celui de la morpholine non substituée . Une même géométrie peut permettre d'expliquer que la vitesse d'inversion du cycle soit élevée dans la N,N' diphényl pipérazine (8) : la hauteur de la barrière d'interconversion chaise-chaise étant alors abaissée.

Parmi les substances que nous avons à examiner, il est possible de prévoir que les dérivés N-arylés, ou les énamines des pipérazines, auront un comportement influencé par une géométrie du même ordre.

Ces remarques, ainsi que les précédentes, permettent d'envisager pour les protons de l'hétérocycle, des spectres de RMN comportant deux massifs dont l'écart variera selon la nature ou le degré de conjugaison du doublet. Cette dernière caractéristique étant mesurée par les constantes d'acidité, il est à prévoir qu'une relation est susceptible d'exister entre les différences de basicité des deux centres et les différences des déplacements chimiques. Nous pouvons donc,dans ce but, aborder l'étude des protons pipéraziniques des composés préparés et déterminer les facteurs influençant leurs déplacements chimiques en RMN.

2 - *Etude des pipérazines N,N' disubstituées (substituants saturés).*

Le tableau I rassemble les résultats de la spectrographie de RMN des N,N'-dialkyl pipérazines, ainsi que les constantes stériques E_s et les coefficients de Taft σ^* des groupes alkyles R et R'. La comparaison des déplacements chimiques des protons du groupe $\geq N-CH_3$ (déplacements également rapportés dans le tableau I) avec ceux des énamines correspondantes (ou autres dérivés pipéraziniques N-méthylés) permet d'apprécier l'influence des substituants en 4 sur ce groupement (9).

TABLEAU I

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DE L'HETEROCYCLE

DANS LES COMPOSES :

solvant $CDCl_3$

Réf. interne TMS

R	R'	δ (ppm) protons pipéraziniques	δ (Hz) $\geq N-CH_3$	$\sigma^*_{(R)}$	$\sigma^*_{(R')}$	$Es_{(R)}$	$Es_{(R')}$
CH_3	CH_3 (réf.10)	2,43	136	0,00	0,00	0,00	0,00
CH_3	i.Bu	2,43	136	-	-0,125	-	-0,93
CH_3	t.Bu	deux maximums 2,35 et 2,42	134,5	-	-0,30	-	-1,54
CH_3	cyclopentyl	2,50	136	-	-0,20	-	-0,51
CH_3	cyclohexyl	2,48 et 2,54	136	-	-0,15	-	-0,79
CH_3	cycloheptyl	2,48 et 2,53	136	-		-	-1,10
CH_3	cyclooctyl	2,46	135,5	-		-	
CH_3	norbornyl	2,38	134,5	-		-	
cyclopentyl	cyclopentyl	2,55		-0,20	-0,20	-0,51	-0,51
cyclohexyl	cyclohexyl	2,58		-0,15	-0,15	-0,79	-0,79
i.Pr	i.Pr	2,56		-0,19	-0,19	-0,47	-0,47
	cyclohexyl	2,58		-	-0,15	-	-0,79
	$C_6H_5-CH_2$	2,52		-	+0,215	-	
t.Bu	t.Bu	2,59(réf.10)		-0,30	-0,30	-1,54	-1,54
	cyclohexyl	2,59		-	-0,15	-	-0,79
	$C_6H_5-CH_2$	2,53 (a)		-	+0,215	-	
i.Bu	i.Bu	2,39		-0,125	-0,125	-0,93	-0,93

(a) Dans le tétrachlorure de carbone, on observe pour ce composé un système A_2M_2, les déplacements chimiques des deux maximums étant respectivement égaux à 2,38 et 2,43 ppm.

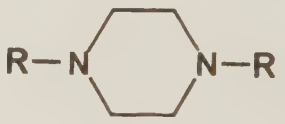
Les résultats rapportés dans le tableau I nous montrent que les signaux des protons pipéraziniques peuvent se présenter sous deux aspects différents : un seul signal (A_4) ou deux maximums [+] (systèmes A_2M_2).

En effet, pour un certain nombre de composés, un seul signal apparait montrant à la fois l'échange très rapide entre les protons axiaux et équatoriaux ainsi que la faible différence qui existe entre les effets polaires ou stériques des groupements R et R'.

Les diénamines symétriques montrent de même, et pour les mêmes raisons, des spectres simples (A_4) pour ces protons de l'hétérocycle: Figure 3.

TABLEAU II

Déplacements chimiques des protons de l'hétérocycle dans les diénamines symétriques :



R	δ (ppm)
cyclopentène-1 yl	2,92
cyclohexène-1 yl	2,80
isobutène-1 yl	2,60

A remarquer pour ces diénamines que les δ sont situés à des champs d'autant plus faibles que la diénamine semble être plus conjuguée, c'est-à-dire que le doublet de l'hétéroatome est plus délocalisé.

- Pour les trois substances du tableau I qui présentent deux maximums (systèmes A_2M_2) l'inéquivalence observée peut être attribuée à plusieurs causes (que nous discuterons plus loin) dont une inversion non simultanée des deux atomes d'azote (10, p. 92) ou à une déformation partielle du cycle pipérazinique (10, p. 80 ; 11 et réf. citées).

En se bornant à l'étude des systèmes simples, on peut voir sur les figures 4 et 5 que les déplacements chimiques sont influencés par la polarité des substituants et leur encombrement stérique. Sans vouloir rechercher une relation exactement linéaire avec les coefficients correspondants (les droites ne sont tracées que pour fixer l'attention sur la distribution des points) on constate que les composés à substituants d'effets voisins se distribuent tous dans une même région. Les quelques écarts constatés pour les dérivés N-benzyles (marqués 8 et 11 sur les figures), s'expliquent par la présence du cycle phényle qui provoque

[+] Nous avons adopté, comme J.J. DELPUECH le terme "maximum" pour caractériser le signal d'intensité la plus élevée dans chacun des systèmes.

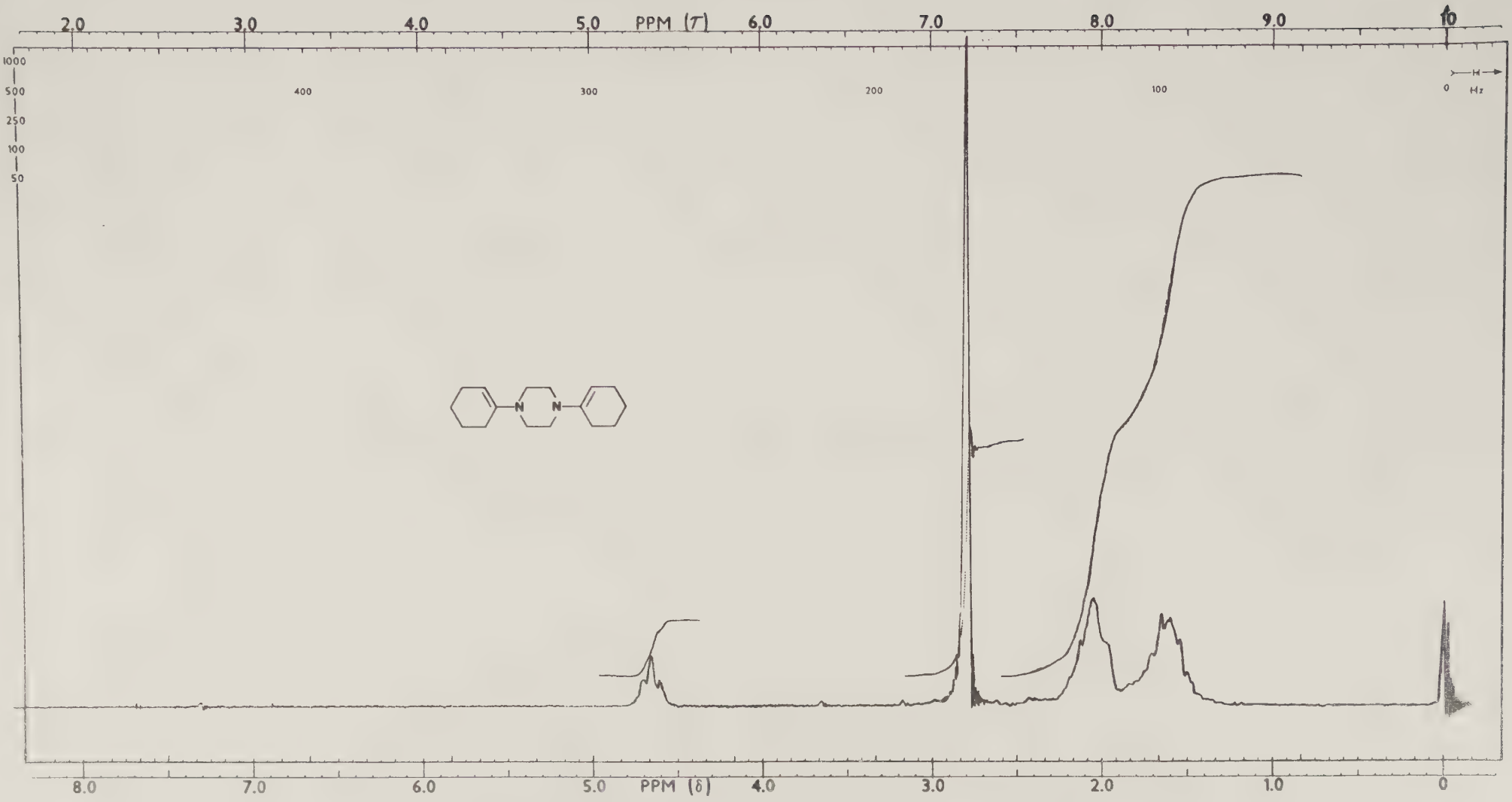
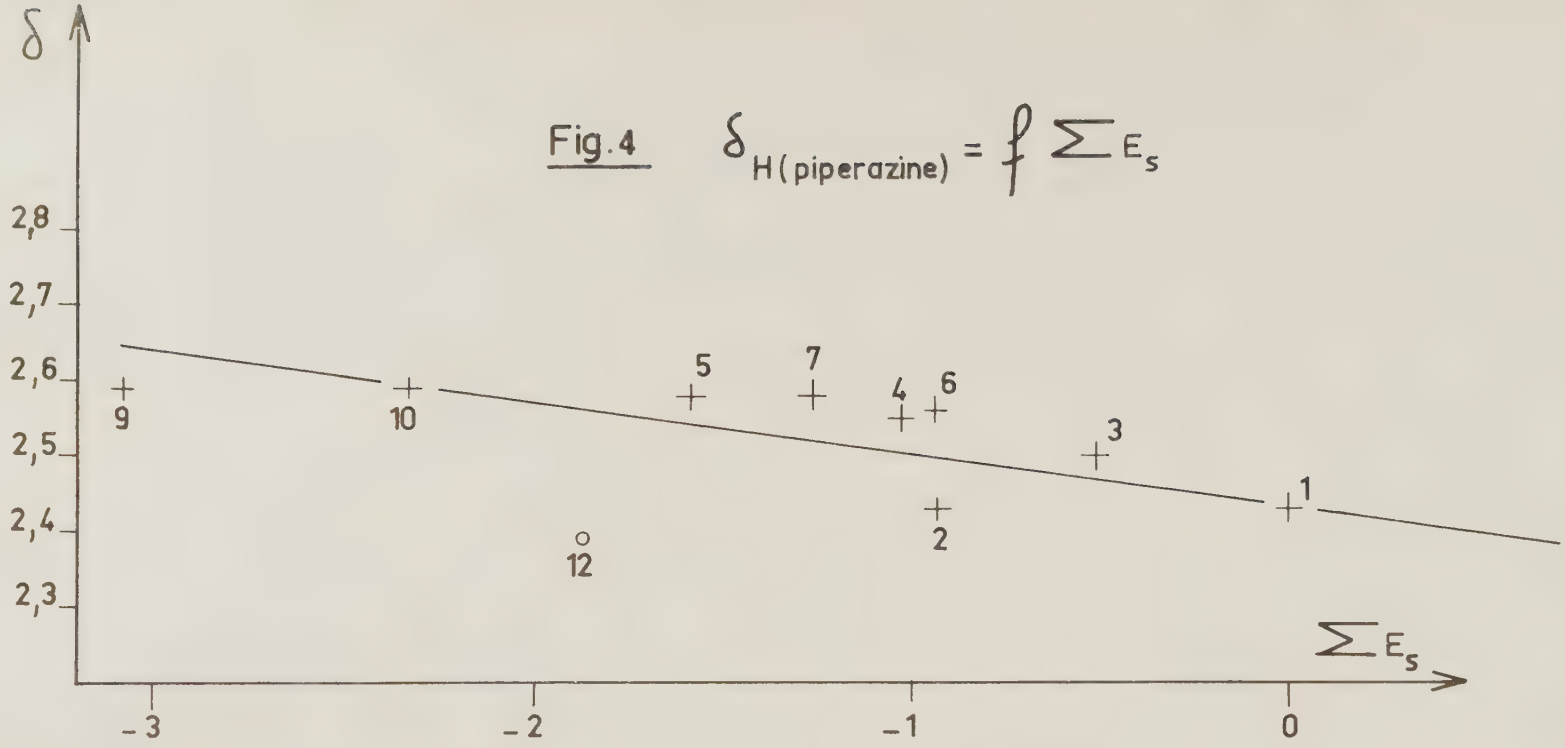


Figure 3

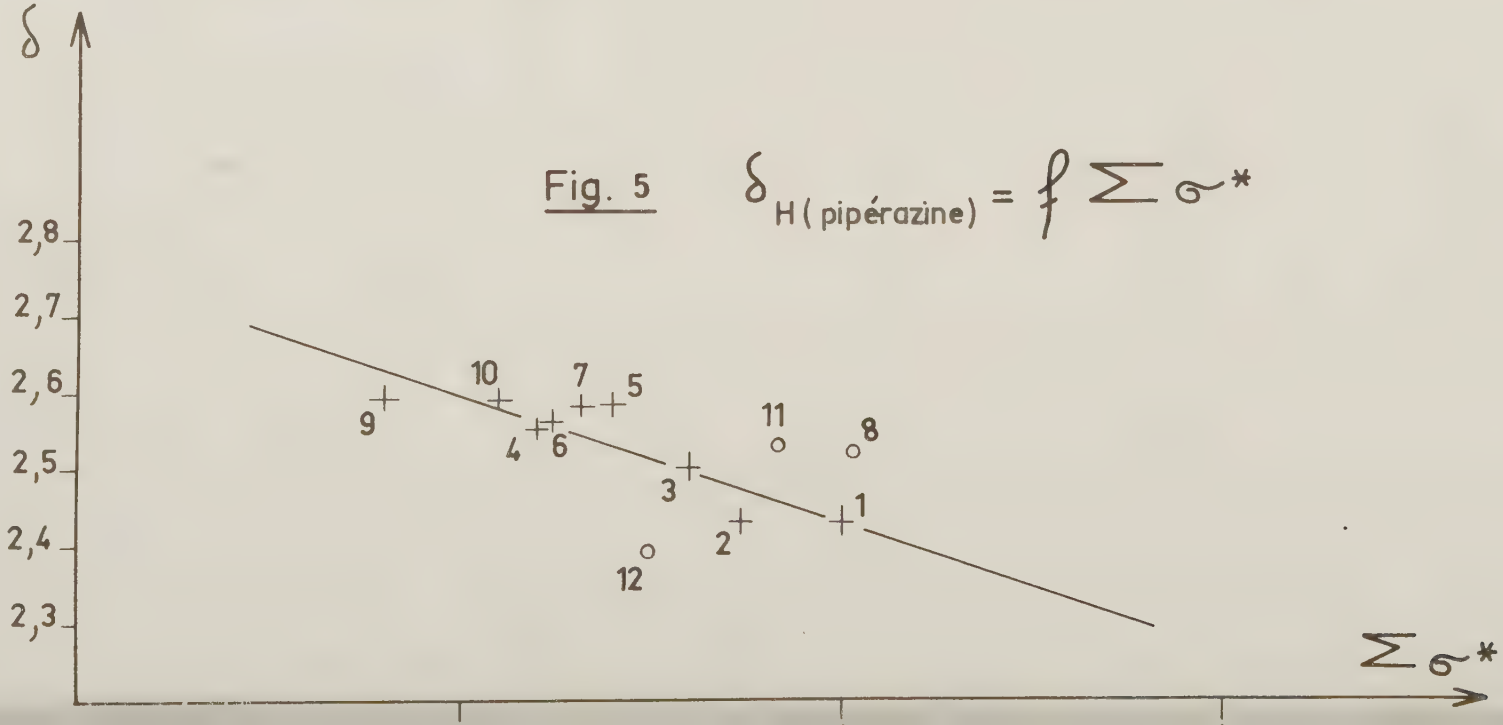
(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

Fig.4 $\delta_{H(\text{piperazine})} = f \sum E_s$



R	R'	N°
CH_3	CH_3	1
—	iBu	2
—	C_5H_9	3
C_5H_9	C_5H_9	4
C_6H_{11}	C_6H_{11}	5
iPr	iPr	6
—	C_6H_{11}	7
—	$C_6H_5CH_2$	8
t Bu	t Bu	9
—	C_6H_{11}	10
—	$C_6H_5CH_2$	11
iBu	iBu	12
H	H	13

Fig. 5 $\delta_{H(\text{pipérazine})} = f \sum \sigma^*$



un effet de blindage dont ne tiennent pas compte les coefficients de Taft.

Le composé diisobutyl (marqué 12)est également légèrement éloigné de la zone moyenne, mais le phénomène est fréquent avec ce type de substituant et n'a pas reçu jusqu'à maintenant d'explication satisfaisante.

Enfin, remarquons que pour les dérivés saturés (fig. 5) les déplacements vers les champs faibles sont d'autant plus importants que l'effet inductif est plus grand ou, en d'autres termes, que le doublet est plus libre.

3) - *Etude des pipérazines N- monosubstituées*

Les résultats précédents, notamment la variation du déplacement chimique des protons en fonction du σ^* de Taft, nous permettent de penser que les deux massifs prévisibles ici, vont être séparés par une distance variable en fonction de la substitution. Cela devrait nous permettre de les attribuer aux protons méthylènes en α de l'un ou l'autre hétéroatome.

Dans le tableau III, nous avons rassemblé les déplacements chimiques des protons des pipérazines N-monosubstituées que nous avons préparées:Figure 6 .

TABLEAU III

solvant : $CDCl_3$ δ_1 : massifs aux champs faibles
Réf. interne : TMS δ_2 : massifs au champs forts

R	Protons pipéraziniques δ(ppm)		R	Protons pipéraziniques δ(ppm)	
	δ_1	δ_2		δ_1	δ_2
CH_3(a)	2,64-2,88	2,10-2,35	cyclopentyl	2,74-3,00	2,32-2,58
i.Pr	2,77-3,18	2,35-2,62	cyclohexyl	2,75-3,02	2,38-2,66
i.Bu	2,80-3,00	2,24-2,45	cycloheptyl	2,72-2,97	2,35-2,60
t.Bu	2,77-3,00	2,36-2,57	cycloocty1	2,74-2,97	2,34-2,60
H(Réf.8)	signal unique à 2,83		norbornyl	2,77-3,00	2,18-2,45
C_6H_5	2,85	2,80			

(a) spectre enregistré dans CCl_4

On peut noter que les protons de la pipérazine résonnent à 2,83 ppm et qu'il en est pratiquement de même pour ceux de la N-phényl pipérazine.

Les signaux observés pour cette dernière correspondent à 2 systèmes A_2M_2 l'inéquivalence étant due soit à un blindage différent des protons en α de $C_6H_5N<$ et de ceux en α de H-N< , soit à une hybridation différente des deux atomes

d'azote pouvant modifier partiellement la conformation du cycle, soit aux deux à la fois.

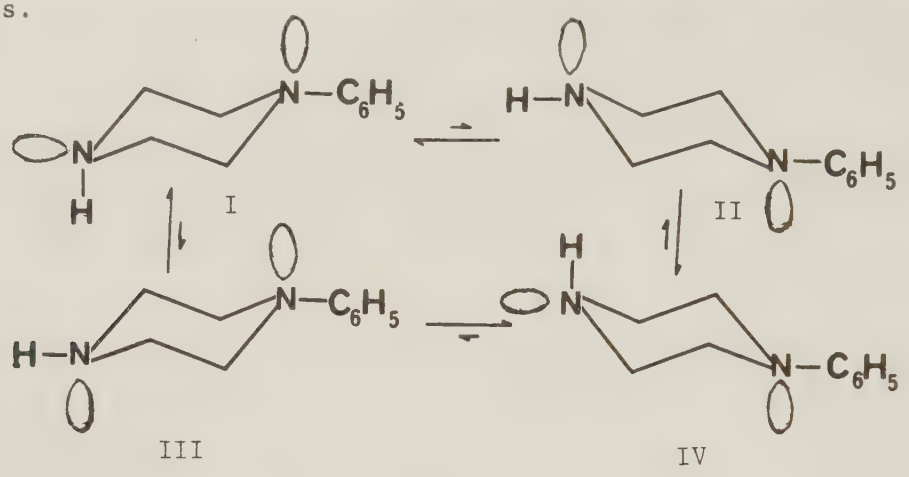


Schéma 1

Le schéma 1 permet de montrer que les conformations préférentielles sont les formes I et IV pour lesquelles le doublet libre du ⩾N-H est équatorial. Si on examine aussi les cônes de blindage et de déblindage sur la forme I par exemple, on s'aperçoit que l'action du doublet équatorial s'oppose à celles du doublet axial et du phényle (figure 7).

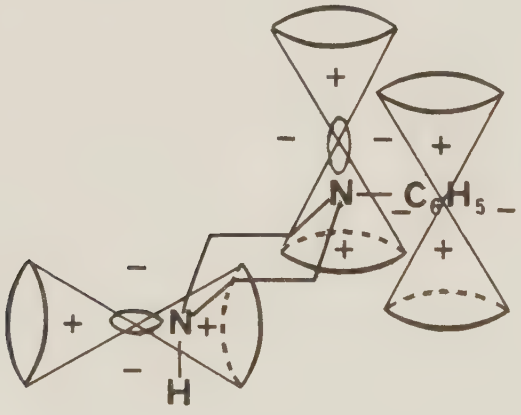


Figure 7

Les valeurs observées pour les déplacements des protons de la pipérazine d'une part et de celles des pipérazines symétriques N,N'-dialkylées (tableau III) d'autre part, nous permettent d'attribuer le massif situé à champ fort aux protons en α du groupement ⩾N-R et ceux à champ plus faible aux protons en α de ⩾N-H. Bien que le calcul des spectres soit nécessaire pour confirmer cette attribution, celle-ci est en accord avec celle déjà observée pour la N-méthyl pipérazine (6, 7)

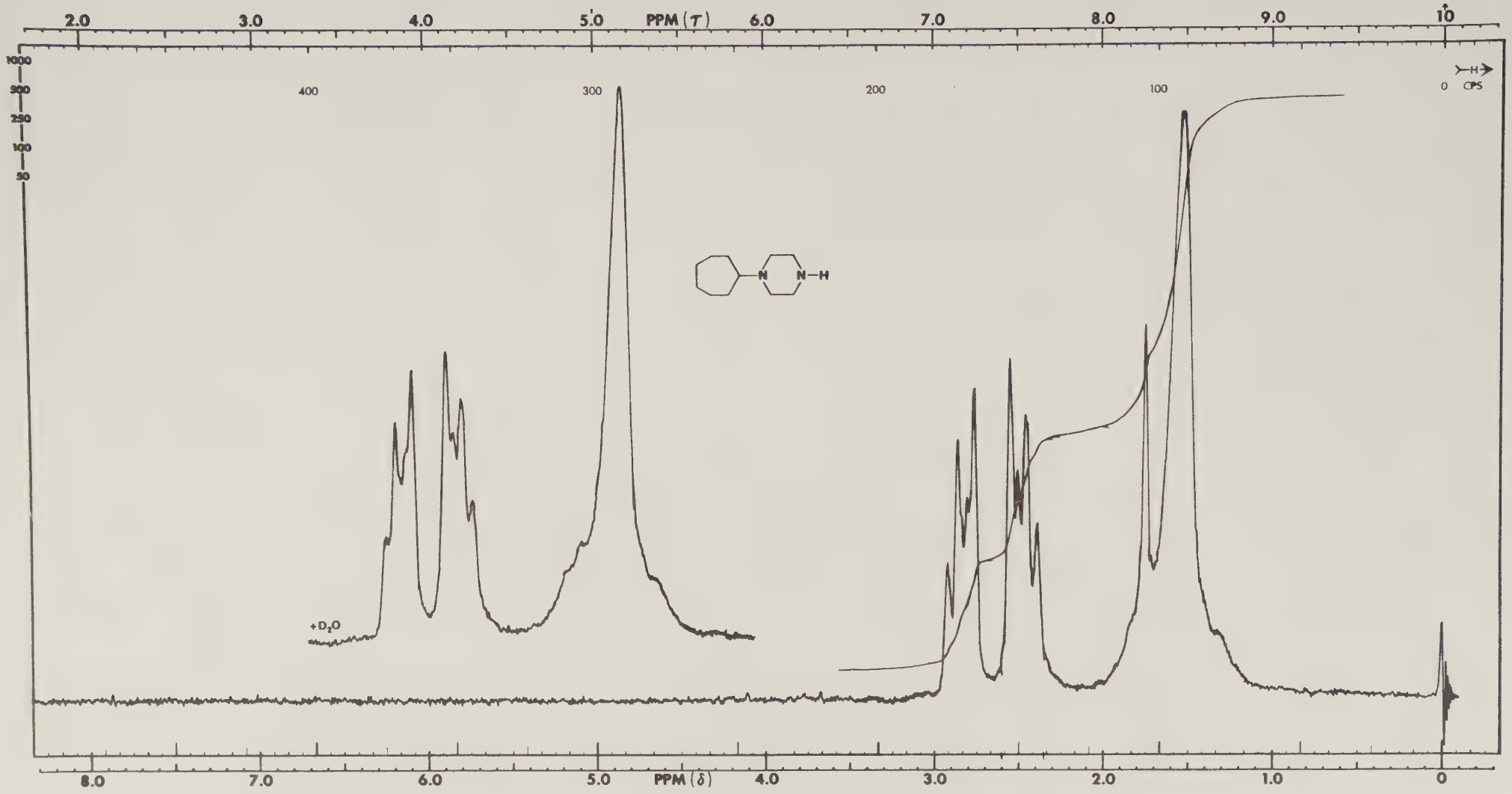


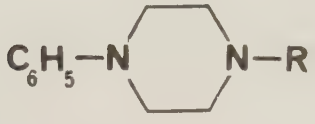
Figure 6

(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

4 - *Etude des pipérazines N-arylées*

Afin de voir l'influence de la conjugaison, et d'approcher ainsi des conditions réalisées dans les énamines, nous avons rapporté dans le tableau IV, les résultats relatifs aux N-phényl pipérazines: Figure 8.

TABLEAU IV



solvant : $CDCl_3$ δ_1 : champs faibles
Réf. interne: TMS δ_2 : champs forts

R	Protons pipéraziniques δ(ppm)		R	Protons pipéraziniques δ(ppm)	
	δ_1	δ_2		δ_1	δ_2
CH_3	3,02-3,26	2,34-2,62	cyclopentyle	3,06-3,34	2,44-2,77
i.Pr	3,07-3,30	2,50-2,74	cyclohexyle	3,00-3,30	2,58-2,87
i.Bu	3,00-3,24	2,35-2,60	cycloheptyle	3,00-3,30	2,54-2,78
t.Bu	3,05-3,34	2,60-2,88	cyclooctyle	3,04-3,30	2,50-2,79
C_6H_5(12)	signal unique à 3,33		norbornyle	2,97-3,30	2,37-2,62

Les signaux à champ faible ont pu être attribués aux protons en α du groupement $\geq N-C_6H_5$ par comparaison avec la N,N'-diphényl pipérazine : les signaux à champ fort correspondent dès lors aux groupes CH_2 en α du groupement $\geq N-R$.

La comparaison des résultats des tableaux I et IV montrent que les protons en α du groupement N-alkyle résonnent approximativement aux mêmes champs que ceux des N,N'-dialkyl pipérazines.

Les chiffres du tableau III montrent de plus que le remplacement d'un hydrogène par un groupe alkyle se traduit par un déplacement des signaux des protons de l'hétérocycle vers les champs faibles. La position axiale du doublet dans les composés N-alkylés suffit à expliquer un tel déplacement (fig. 9).

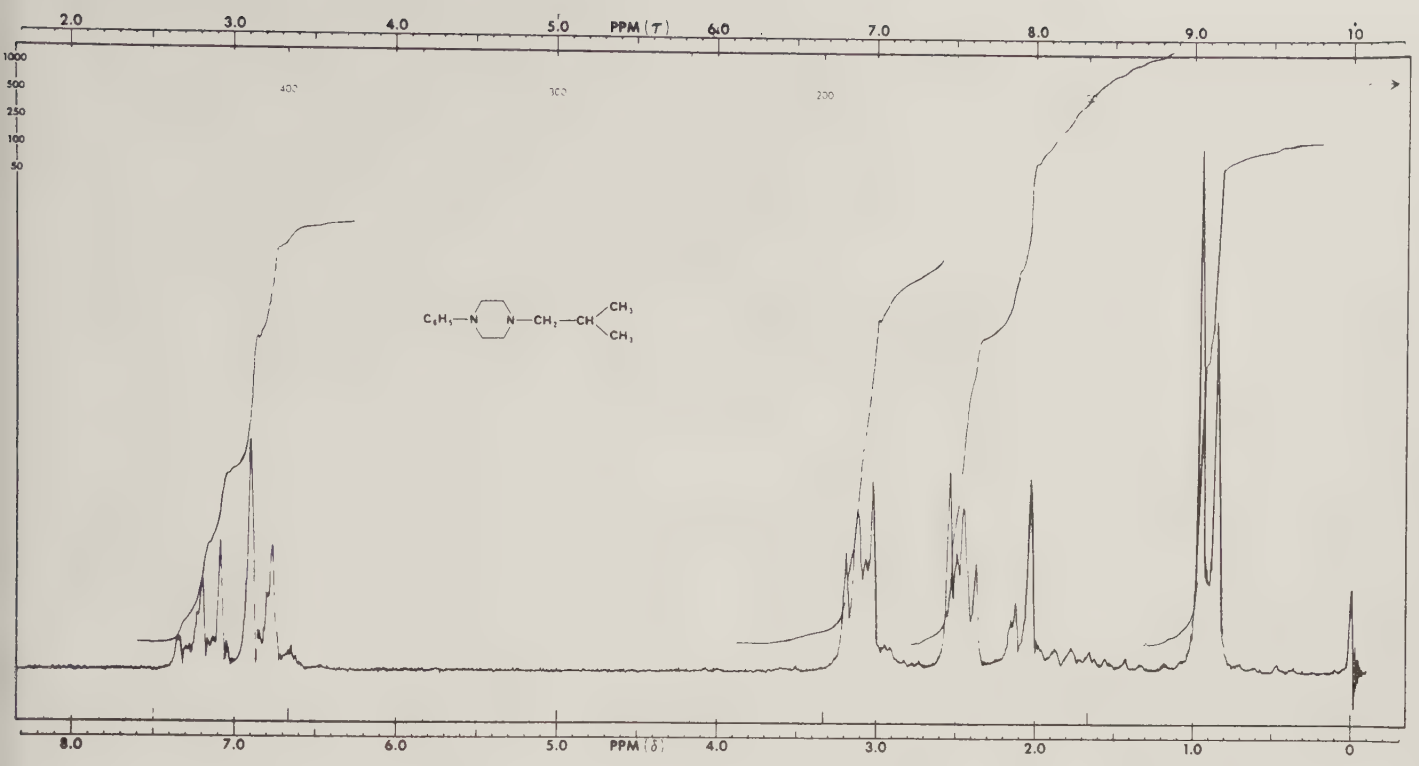


Figure 8

Spectre de RMN de la N-phényl N-isobutyl pipérazine
(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

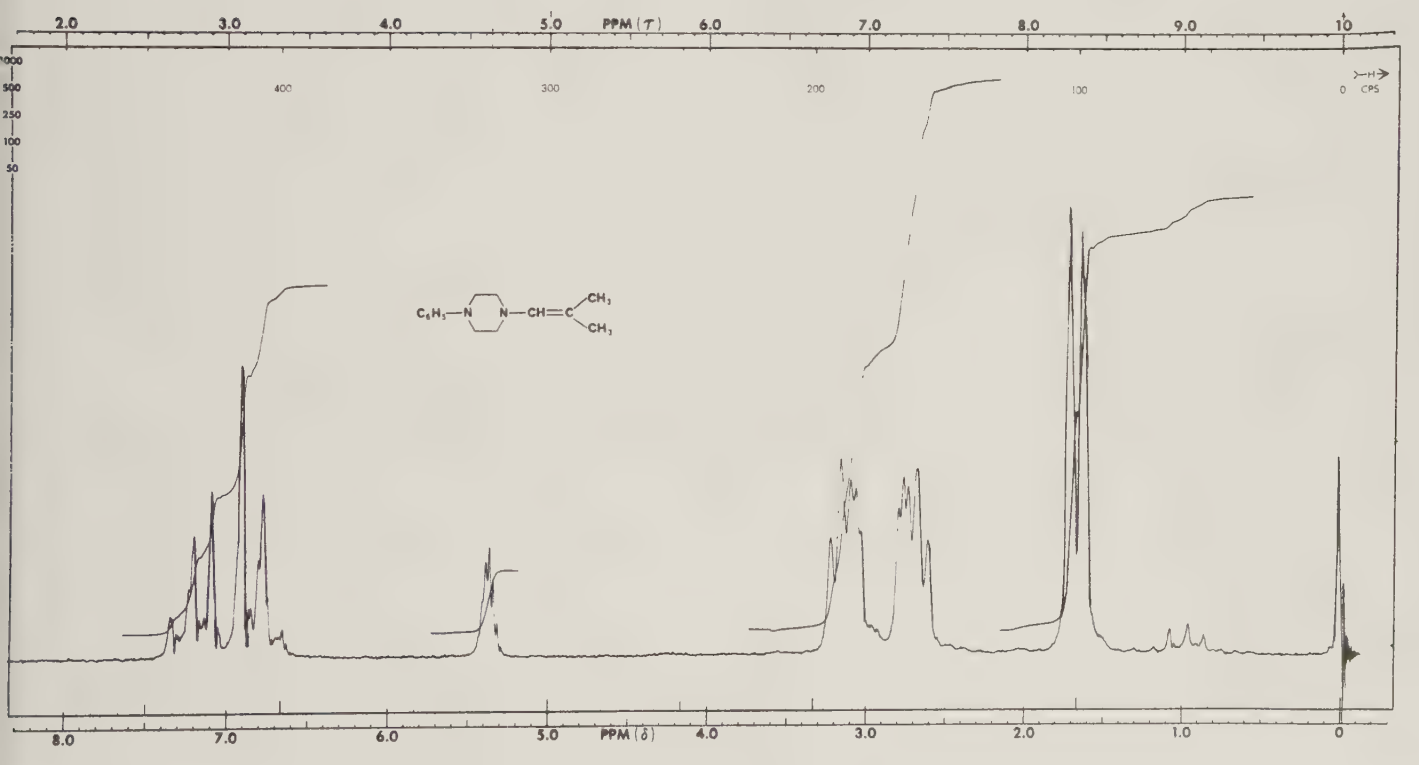


Figure 10

Spectre de RMN de la N-phényl N-(isobutène-1 yl)
(pipérazine-)
(Varian A 60, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

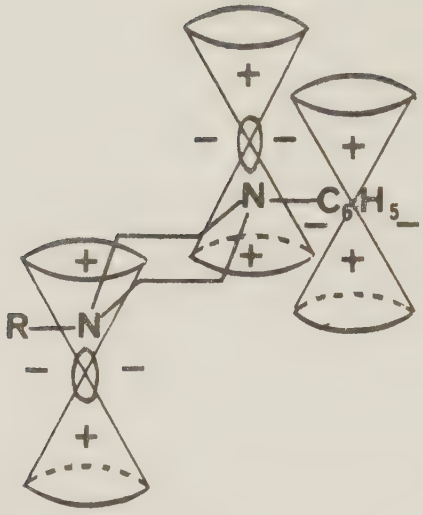


Figure 9

5) - *Enamines des N-méthyl et N-phényl pipérazines*

L'étude analogue des énamines, dont les résultats sont rapportés dans le Tableau V, va être facilitée par les observations précédentes.

TABLEAU V

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS PIPERAZINIQUES DES ENAMINES

solvant : $CDCl_3$ δ_1 : signaux à champ faible

Réf. interne: TMS δ_2 : signaux à champ fort

R	δ(ppm)			
	R' = CH_3		R' = C_6H_5	
	δ_1	δ_2	δ_1	δ_2
isobutène-1 yl	2,55 (maxim.)	2,49 (maxim.)	3,01-3,29	2,57-2,87
cyclopentène-1 yl	2,68-2,05	2,30-2,53	3,14-3,32	2,89-3,10
cyclohexène-1 yl	2,74-2,89+	2,35-2,50+	3,02-3,27	2,74-2,99
cycloheptène-1 yl	2,62-2,85	2,32-2,53	3,04-3,30	2,67-2,95
cyclooctène-1 yl	2,70-2,95	2,30-2,54	3,00-3,27	2,75-3,00
norbornène-1 yl	2,70-2,98	2,25-2,54	3,10-3,34	2,70-3,02
méthyl-2 cyclo-hexène-1 yl			3,04-3,30	2,64-2,89

+ Spectre effectué sur Varian HA 100 : tous les autres spectres sur Varian A 60
Le spectre de l'énamine 27 est analogue à celui de la N-méthyl N'-isobutène-1 yl pipérazine avec deux maxima respectivement à δ= 2,66 et 2,75 ppm.

- *Pour les énamines des N-méthyl pipérazines* les attributions sont les suivantes
  - δ_1 : protons en α du groupement énamine
  - δ_2 : protons en α du groupement $\geq N-CH_3$

Pour les énamines des N-phényl pipérazines

  - δ_1 : protons en α du groupement $\geq N-C_6H_5$
  - δ_2 : protons en α du groupement énamine

Il est intéressant d'observer :

1°) - que les déplacements chimiques des protons de l'hétérocycle en α du groupe énamine sont sensiblement les mêmes dans les deux cas ;

2°) - que la différence de déplacements chimiques entre les deux massifs est plus importante pour les énamines de la N-méthylpipérazine que pour celles de la N-phényl pipérazine. Ceci montre sans doute que cet écart est fonction de la différence de conjugaison des doublets des deux hétéroatomes.

Avec les énamines peu conjuguées, comme par exemple celles des cyclanones-2 substituées (13), l'effet est voisin de celui d'un groupement saturé (tableau V).

Il est donc prévisible qu'en augmentant la conjugaison dans le groupement R :

- avec R' = CH_3, les différences augmenteront
- avec R' = C_6H_5, les deux massifs se rapprocheront:Figure 10 .

6 - *Etude des aminodiènes*

Les aminodiènes que nous avons étudiés précédemment ayant un caractère de conjugaison très prononcé, constituent le substrat de choix pour vérifier l'hypothèse ci-dessus.

Les résultats rapportés dans le tableau VI confirment nos prévisions.

On observe en effet pour les composés b (à la précision du Varian T 60) un seul signal. L'utilisation d'un appareil plus résolutif (HA 100) dédouble ce signal mais faiblement : δ_1 = 3,09 et δ_2 = 3,06 ppm.

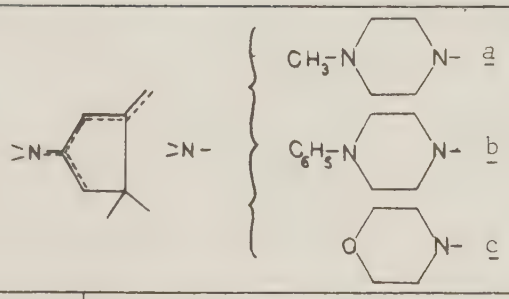
On note enfin pour les composés a une identité des spectres de RMN des protons de l'hétérocycle par rapport à celui de la N-méthyl N'-phényl pipérazine (tableau IV). Ceci confirme le rôle prépondérant des doublets sur les valeurs des déplacements chimiques.

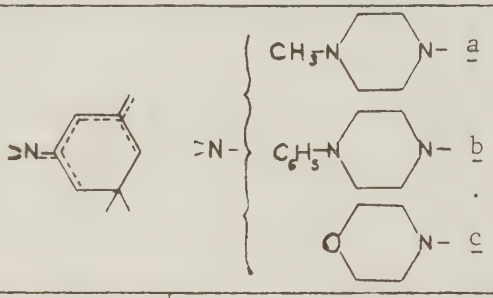
TABLEAU VI

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS PIPERAZINIQUES DES AMINODIENES

solvant : $CDCl_3$

Réf. interne : TMS





Composé	δ (ppm)	Composé	δ (ppm)
a	2,97-3,20 et 2,28-2,52	a	2,87-3,10 et 2,32-2,56
b	3,14	b	3,14
c	3,60-3,82 et 2,90-3,12	c	3,49-3,82 et 2,75-3,00

7 - *Conclusions du chapitre II*

Cette étude, essentiellement qualitative nous a permis de montrer l'influence des substituants sur les déplacements des protons des cycles de la pipérazine. Le phénomène fondamental concerne l'observation d'inéquivalences entre les deux groupes de protons en α de chacun des hétéroatomes lorsque les substituants de ceux-ci sont différents. Cette inéquivalence devenant d'autant plus forte que le caractère conjugué des doublets est différent, il semble que cette propriété puisse être utilisée pour apprécier la basicité de ces molécules ou leur réactivité nucléophile .

CHAPITRE III

APPLICATION DE L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE A L'ETUDE DE LA NUCLEOPHILIE RELATIVE DES ENAMINES

A - CONSTANTES D'ACIDITE DES PIPERAZINES PREPAREES

Les tableaux VII à IX rassemblent les valeurs des pK_{a_1} et pK_{a_2} apparents des différentes pipérazines préparées dans ce travail.

Bien que ces valeurs puissent être approximativement reliées aux coefficients σ^* de Taft, des essais pour établir une corrélation quantitative avec les déplacements chimiques des protons des pipérazines symétriquement substituées ou avec les différences de déplacements chimiques des protons des pipérazines dissymétriques, n'ont pu être menés à bien.

Qualitativement cependant de telles relations apparaissent nettement.

Ces échecs peuvent être attribués à deux causes principales :

1°) - pour les pipérazines dissymétriques, donnant deux systèmes AA'BB' ou, selon le cas A_2M_2', les mesures approchées ne sont pas suffisantes et les spectres doivent être théoriquement calculés.

2°) - Les valeurs des pK_{a_1} ou pK_{a_2} apparents que nous donnons ici ont été déterminées par des méthodes expérimentales différentes. Citons par exemple celle de Simon et al. (14) qui est une méthode standard. Ces méthodes nécessitent donc des corrections d'activité également différentes.

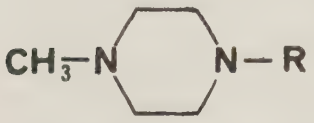
En ce qui concerne les pK_{a_2}, les calculs sont complexes et parmi les différentes méthodes connues, seules les corrections proposées par Delpuech (communication personnelle) semblent donner de bons résultats : les valeurs de pK_{a_1} et pK_{a_2} obtenus étant pratiquement indépendantes de la concentration des réactifs. Un programme de correction des valeurs des pK_a mesurés par potentiométrie basé sur l'application de la loi de Debye et Hückel est actuellement à l'étude sur IBM 7044.

On doit cependant faire remarquer ici que la différence $(pK_{a_1}-pK_{a_2})$ mesuré pour une même substance dans le méthylcellosolve-eau ou dans l'eau pure, n'est pas constante. Cette simple constatation nous montre qu'il sera difficile de relier entre elles les différentes valeurs obtenues pour les pK_a déterminés soit par la méthode de Simon soit en solution aqueuse.

Toutes ces raisons nous empêchent momentanément d'appliquer cette méthode à la détermination indirecte des pK_a des énamines, comme nous nous l'étions proposé.

TABLEAU VII

VALEURS des pK_a APPARENTS DES DERIVES DU TYPE :



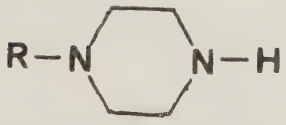
méthode : potentiométrie (14)
solvant : méthylcellosolve/eau = 80/20

R	pK_{a_1}	pK_{a_2}	R	pK_{a_1}	pK_{a_2}
CH_3-	8,78	4,27	cyclopentyle	7,31	3,17
$(CH_3)_2CH-CH_2-$	7,31	3,00	cyclohexyle	7,63	3,24
$(CH_3)_3C-$	7,82	3,38	cycloheptyle	7,56	3,20
$(CH_3)_3C-^{(+)}$	$9,58_9$	$4,81_7$	cyclooctyle	$7,60_5$	3,17
			norbornyle	$7,30_5$	3,03

(+) valeurs déterminées dans l'eau (10)

TABLEAU VIII

VALEURS des pK_a APPARENTS DES DERIVES DU TYPE :



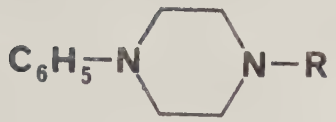
méthode : potentiométrie
solvant : eau

R	pK_{a_1}	pK_{a_2}	R	pK_{a_1}	pK_{a_2}
CH_3-	9,11	4,61 à 4,65	cyclopentyle	9,24	$4,94_5$
$(CH_3)_2CH-$	9,34	$5,03_5$	cyclohexyle	9,54	5,20
$(CH_3)_2CH-CH_2-$	9,33	$4,81^{(a)}$	cycloheptyle	9,56	5,22
$(CH_3)_3C-$	9,66	5,20	cyclooctyle	9,58	5,15
C_6H_5-	8,65	$1,06^{(b)}$	norbornyle	$9,35_5$	5,00
H (15)	$9,73_3$	$5,33_3$			

(a) sous toutes réserves, en raison de la carbonatation facile de ce produit ;
(b) déterminé par spectrophotométrie U.V ;

TABLEAU IX

VALEURS DES pK_a APPARENTS DES DERIVES DU TYPE :



méthodes { pK_{a_1} : potentiométrie ; pK_{a_2} : spectrophotométrie U.V.

solvants { pK_{a_1} : méthylcellosolve/eau = 80/20 ; pK_{a_2} : eau

R	pK_{a_1}	pK_{a_2}	R	pK_{a_1}	pK_{a_2}
H-	7,96	1,06	cyclopentyle	6,86	0,61
CH_3-	6,59	0,51	cyclohexyle	7,08	0,62
$(CH_3)_2CH$-	7,15	0,72	cycloheptyle	7,16	0,60-0,61
$(CH_3)_2CH-CH_2$-	6,50	0,66-0,67	cyclooctyle	7,10	0,91
$(CH_3)_3C$-	7,41	0,75	norbornyle	6,55	0,33

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) - pK_a des dérivés N,N'-dialkylés

Les résultats rassemblés dans le tableau VII sont déterminés par potentiométrie selon la méthode de Simon (14).

Technique

Les déterminations sont faites avec un potentiographe Methrom E 336 A à électrodes de verre (mesure) et calomel (référence) combinées. Le dosage est effectué dans un vase thermostaté, à une vitesse suffisamment lente pour que les courbes et les pH à 1/2 neutralisation restent constants et indépendants de la vitesse de titrage. On opère sous atmosphère d'azote.

Les mesurés sont effectuées pour cette série d'essais à 25°C.

Solvant

Le solvant est un mélange de 80% en poids de méthylcellosolve et 20% d'eau déminéralisée et distillée. Le méthylcellosolve, préalablement distillé sur chaux vive et baryte anhydre, est conservé sur tamis moléculaire.

Mesures

Les déterminations sont effectuées sur une prise d'essai de 20 cm^3. La concentration de la solution d'amine est toujours d'environ : $3,7.10^{-3}$ mole/litre, celle de l'acide étant 0,1N. Avant chaque mesure, le pH mètre est taré avec des solutions tampons à pH 4,01 et 9,18 (solutions tampons préparées selon Bates (18)). L'étalonnage à 4,01 est vérifié après chaque mesure.

On utilise l'échelle 10 de lecture de l'appareil (lecture à ± 0,02 unité près) ; toutes les mesures dont l'écart de lecture à la vérification à 4,01 est supérieur à ± 0,02 unité, ne sont pas prises en considérations.

Les solutions sont dosées un grand nombre de fois: et pour chaque composé nous avons effectué plusieurs fois la détermination du pK_{MCS} de l'atropine, substance donnée comme référence par Simon et al. (14).

Détermination des pK_{MCS}

A partir de la courbe de titrage nous utiliserons le pH du point de demi-neutralisation : aucune correction ne sera effectuée. En effet MAZALEYRAT (16) a montré que les pK_a obtenus par cette méthode et ceux obtenus en utilisant une méthode algébrique tenant compte du pH en différents points de la courbe donnait des résultats identiques. La méthode de Lacroix (17) nous a permis de déterminer l'incertitude moyenne sur les valeurs que nous avons obtenues par dosage : nos pK_a sont donc donnés à ± 0,02 unités près.

2°) - *pK_a des pipérazines*

Les valeurs des pK_{a_1} et pK_{a_2} des pipérazines N-monoalkylées rassemblées dans le tableau VIII sont déterminées par une méthode analogue à celle décrite par Gelbart (19).

On utilise la même technique opératoire que ci-dessus ainsi que le même appareillage mais en se servant de la sensibilité maximum de l'appareil, c'est-à-dire 5 unité pH pour toute l'échelle, cette échelle étant décalée au cours des mesures.

Solutions

Les solutions sont ici effectuées dans l'eau déminéralisée, distillée et conservée sous azote. Afin d'éviter au maximum la carbonatation de ces amines, celles-ci sont distillées directement dans la fiole jaugée, l'appareil à distillation est ouvert sous azote, et l'eau est ajoutée sous atmosphère d'azote.

A partir de ces solutions mères , nous avons préparé les autres solutions qui sont ensuite dosées par un acide de concentration convenable de façon à mettre en évidence les deux points d'inflexion. Nous donnons ci-dessous un exemple des pK_{a_1} et pK_{a_2} apparents obtenus au cours de ces différents dosages.

N-Cyclopentyl pipérazine

[C] amine (mole/l)	0,0153	0,0102	0,0061	0,0034	0,0030	0,0014
pK_1	9,35	9,28	9,24	9,25	9,21	9,06
pK_2	$4,98_5$	4,98	4,98	4,94	4,94	5,06
[C] HCl (mole/l)	0,1	0,1	0,1	0,05	0,0166	0,0166

Les droites représentant les variations de pK_{a_1} et pK_{a_2} sont intrapolées à faible dilution (0,001 mole l^{-1}) ce qui donne :

$$pK_1 = 9,35$$
$$pK_2 = 4,98_5$$

Il est à noter que, pour la dernière dilution, les valeurs sont anormales, ceci peut être dû à une carbonatation de l'amine malgré toutes les précautions prises : afin de travailler à des concentrations plus élevées pour lesquelles la carbonatation se fait peu sentir, nous mettons actuellement au point un programme de correction d'activité des solutions.

3) - pK_a des pipérazines N-arylées N'-alkylées

Les pK_{a_1} sont déterminés par potentiométrie dans le méthylcellosolve-eau en utilisant la même méthode que celle que nous avons décrite ci-dessus.

Les pK_{a_2} sont déterminés par spectrométrie UV selon la méthode décrite par Calmon (20) +

Les valeurs des pK_{a_2} donnés dans le tableau IX sont corrigées de l'activité de la solution à ce pH.

Solutions tampons utilisées :

Dans tous les cas nous utiliserons l'eau comme solvant.

On a utilisé le tampon au borax : pH = 9,18 à 25°C pour déterminer la courbe correspondant à l'amine libre ; et l'acide chlorhydrique 5 N pour déterminer celle correspondant à l'amine complètement protonée.

Les autres solutions tampons utilisées sont celles qui sont décrites par Sorensen (brochure Merck) : substances-tampons) : nous avons utilisé successivement

(+) L'auteur remercie très vivement M. Calmon pour l'aide qu'il lui a apporté au cours de ces déterminations. Ces mesures ont été effectuées au Laboratoire du Professeur MARONI - UER de chimie organique, Université Paul Sabatier de TOULOUSE.

les tampons au glycocolle de pH = 1,1 ; 1,2 : 1,3 ; les valeurs exactes des pH de ces tampons sont déterminées avec un pH mètre BECKMAN.

B - *QUATERNISATION DES PIPERAZINES*

Généralités

Dans le chapitre d'introduction, nous avons plus particulièrement montré l'influence de la position du doublet des hétéroatomes sur l'allure des spectres de RMN des protons de l'hétérocycle ainsi que leurs déplacements chimiques. Cette position préférentielle du doublet n'affecte en rien le sens de l'attaque de celui-ci par les halogénures d'alkyles. En effet, d'après le principe de Curtin-Hammett, c'est la différence des énergies des états de transition qui déterminera si l'alkylation est axiale ou équatoriale et sur la nature géométrique des conformères privilégiés.

Le problème de l'attaque axiale ou équatoriale du groupe entrant est l'un de ceux qui a été le plus étudié ces dernières années.

Dans la majorité des cas, les auteurs s'accordent pour adopter une attaque axiale lors de la quaternisation des hétérocycles azotés :

- pour les N-alkylpipéridines (21-26), avec des réserves cependant lorsqu'il existe de fortes intéractions syn-axiales (1-2 et 1-3) par exemple ;

- pour les pipérazines N,N'-disubstituées

Ajoutons à cela que BOTTINI et al. (25) ont également montré que ces résultats sont valables aussi bien avec l'iodure de méthyle qu'avec un ester différent : le benzène sulfonate de méthyle par exemple.

Seuls Katritzky et al. (27) postulent, à partir de données cinétiques, une alkylation équatoriale prédominante dans les alkyl-1 t.butyl-4 pipérazines, à l'exception de la di t.butyl-1,4 pipérazine. Récemment cependant, Katritzky (26) dans le cas particulier de l'éthyl-1 phényl-4 pipéridine, conclue à une attaque axiale préférentielle.

La réponse à ces opinions contradictoires, semble être apportée, par les travaux de Beckett et al. (22). Ces derniers ont montré que l'attaque est axiale, à condition que la taille du substituant déjà fixé sur l'azote ne soit pas beaucoup plus petite que celle du groupement entrant. Ainsi la quaternisation d'un hétérocycle N-méthylé sera essentiellement équatoriale lorsqu'elle sera réalisée par l'iodure d'isopropyle.

Mc. Kenna (23) a confirmé ce point de vue à l'aide d'autres exemples et il a précisé de plus les limites d'application des méthodes utilisées pour la

détermination des stéréochimies : autres causes du désaccord.

x

x x

Les nombreuses molécules que nous avions synthétisées constituent des modèles de choix pour une telle étude. Aussi avons-nous successivement envisagé :

- la monoquaternisation des pipérazines ;
- la protonation du deuxième azote des pipérazines précédentes monoquaternisées ;
- la diquaternisation.

Examinons tout d'abord les phénomènes attendus lors de ces différentes réactions :

- *monoquaternisation*

Celle-ci aura pour effet de bloquer l'inversion de l'azote salifié et, de plus, si l'un des groupements alkyles est encombrant, de perturber l'inversion du cycle.

- *diquaternisation*

L'inversion des deux atomes d'azote sera ici arrêtée. Si les substituants sont encombrants l'inversion du cycle dépendra aussi de leur taille relative. Dans ce dernier cas, le cycle pipérazinique sera :

- soit sous une forme chaise plus ou moins aplatie ;
- soit sous une forme twistée, comme l'a montré Delpuech pour la N,N' di-t.butyl pipérazine (10)

Remarquons enfin que la présence de charges en 1 et 4, doit entraîner de fortes répulsions entre ces deux sites ce qui peut contribuer encore à la déformation du cycle.

1) - *Monoquaternisation des pipérazines.*

En plus des phénomènes prévus ci-dessus, la monoquaternisation doit nous permettre de comparer, dans les conditions expérimentales choisies, la nucléophilie relative des deux atomes d'azote. Dans les cas favorables, une comparaison entre cette nucléophilie et la basicité sera également possible.

a - Monoquaternisation des N-méthyl pipérazines

On peut voir sur le tableau X les résultats des déterminations des déplacements chimiques en RMN. En attribuant le massif à champ fort aux protons méthylènes en α de l'azote quaternisé, (ce qui est justifié par la plus mauvaise résolution de ce massif due à un couplage supplémentaire entre le méthyle axial et les protons axiaux (26)), on peut indiquer que la quaternisation s'effectue en premier lieu sur le groupement $\geq N\text{-}CH_3$ (Figure 11).

Il est évidemment impossible, dans ce cas, de préciser si l'attaque est axiale ou équatoriale.

b - Monoquaternisation des N-t.butyl et N-isopropyl pipérazines

Le résultat précédent (monoquaternisation du groupe $\geq N\text{-}CH_3$) est également valable pour la N-méthyl N'tbutyl pipérazine (tableau XI). Ce résultat est important car il montre que la quaternisation et la protonation n'affectent pas le même centre. J.J. Delpuech (10) a montré en effet que l'hétéroatome le plus basique et qui se protone donc le premier est celui qui porte le groupement t.butyl.

Ceci confirme que la nucléophilie est plus sensible aux effets stériques que la protonation, cette dernière étant plus sujette aux influences des effets inductifs (28).

Un résultat semblable est obtenu avec la N-cyclohexyl N'-t.butyl pipérazine : la quaternisation débute sur le groupement N-cyclohexyle comme le montrent, en particulier, les déplacements des signaux t.Bu de δ = 1,30 ppm dans le monosel à δ = 1,71 ppm pour le disel.

c - Monoquaternisation des N-phényl pipérazines

Dans le cas des N-phényl pipérazines, seule la monoquaternisation a pu être observée, même après chauffage en ampoule scellée. Ce phénomène se retrouve pour toutes les N-phényl pipérazines étudiées (Tableau XII).

Remarquons cependant que pour des raisons de solubilité, les spectres ont été effectués dans un solvant très acide, de pK_a [0,23 (29)] égal ou proche de celui de l'acide conjugué de l'amine libre du monosel étudié (les pKa des monosels sont sensiblement inférieurs à ceux des amines libres correspondantes) (tableau XIII). J.J Delpuech (10) a montré en effet, que si l'aspect des protons varie en fonction du pH, il faut se placer à une ou deux unités pH au-dessous du

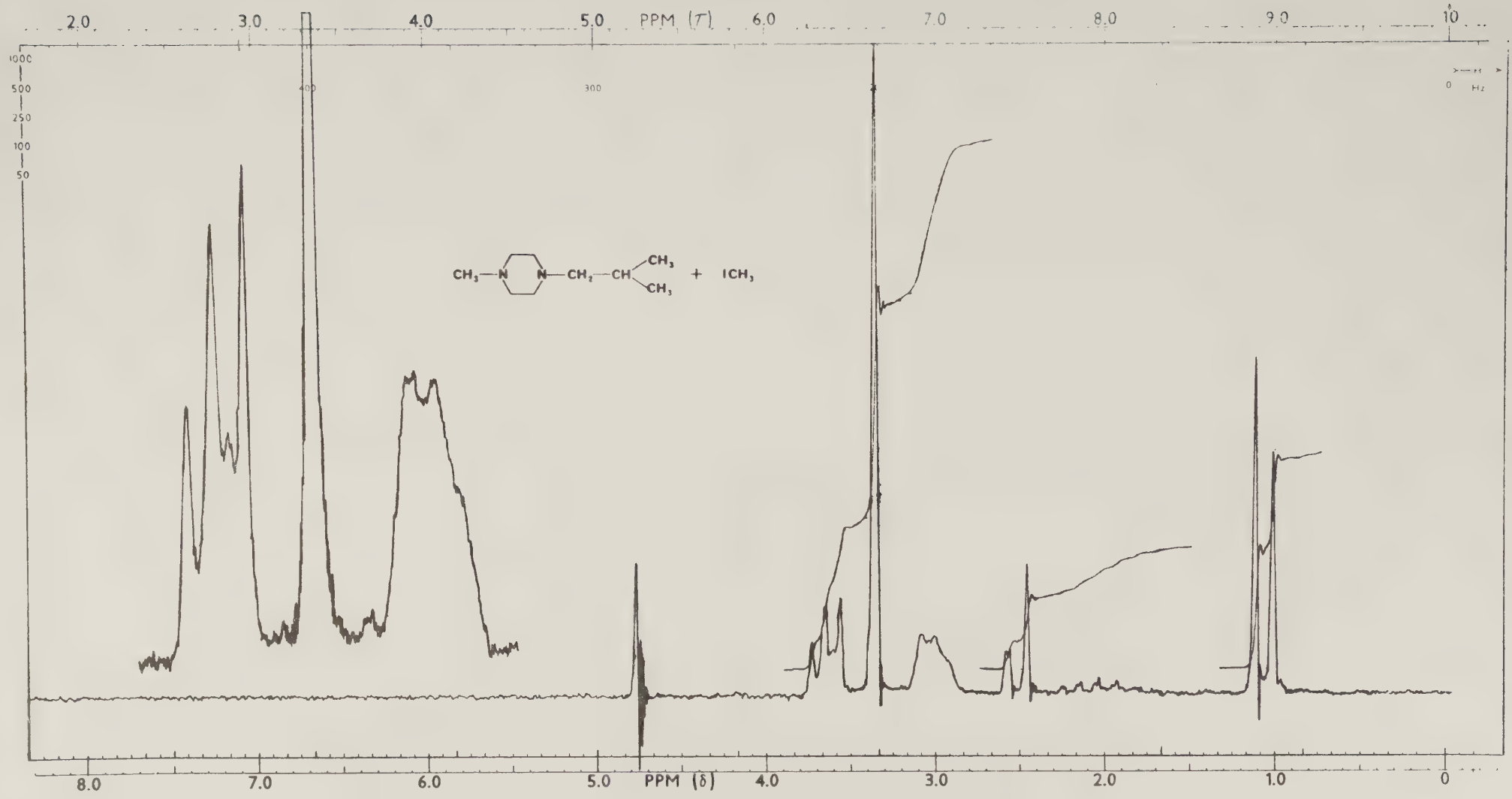


Figure 11

(Varian A 60, solvant D_2O)

TABLEAU X

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES MONOSELS QUATERNAIRES :

Solvant : D_2O

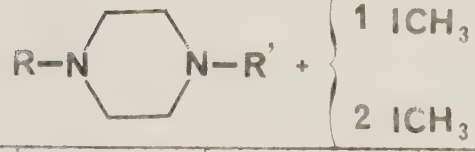
R	Protons pipéraziniques δ(ppm)		$\geq N^{+} \langle CH_3$ CH_3	
	δ_1 (a)	δ_2	δ(ppm)	l_{Hz} (b)
CH_3	3,43-3,69	2,78-3,08	3,28	2,5
i.Bu	3,57-3,80	2,90-3,19	3,39	.
cyclopentyle	3,46-3,80	2,94-3,22	3,34	2
cyclohexyle	3,46-3,73	2,98-3,25	3,32	2
cycloheptyle	3,47-3,76	2,96-3,25	3,35	2,5
norbornyle	3,90-4,18	3,62-3,86	3,49	2

(a) δ_1 mieux résolu que δ_2

(b) l = largeur du signal à mi hauteur

TABLEAU XI

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES MONO ET DISELS QUATERNAIRES :
solvant : D_2O



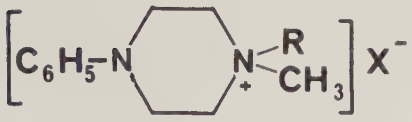
avec { R = t.Bu composés A
R = i.Pr composés B

	R'	$[ICH_3]$ Pipérazine	(ppm) Protons pipéraziniques	$\geq N \langle CH_3$
A	CH_3	1	3,55-3,83 et 3,05-3,35	3,42
		2	4,10 - 4,46	3,48 3,56 3,71
	C_6H_{11}	1	3,48-3,78 et 3,03-3,30	3,11
		2	4,05	3,38
	C_6H_5 (a)	1	[illegible]	3,65
B	C_6H_{11}	2	4,18	3,35 3,38
	C_6H_5	1	4,06 - 4,84	3,46

(a) en solution dans CF_3COOH (réf. interne: TMS)

TABLEAU XII

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES MONOSELS QUATERNAIRES :



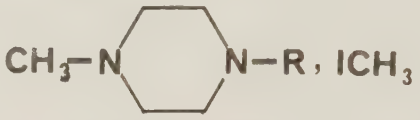
solvant : CF_3COOH

R	Agent d'alkylation	δ(ppm) Protons pipéraziniques	δ(ppm) $\geq N^{+}_{|}-CH_3$
CH_3	ICH_3	4,50	3,70
i.Pr	ICH_3	4,42 et 4,33	3,42
i.Bu	ICH_3	4,10 - 4,80	3,68
cyclopentyle	ICH_3	4,02 - 4,80	3,52
	SO_4Me_2(a)	3,47	3,00
cyclohexyle	ICH_3	3,72 (a)	3,16 (a)
		4,26	3,41
	SO_4Me_2(a)	3,55	3,00
cycloheptyle	ICH_3	4,07 - 4,80	3,46
cyclooctyle	ICH_3	4,61 et 4,24	3,46

(a) Spectres enregistrés dans D_2O

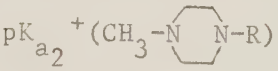
pK_a apparent, pour protoner totalement le deuxième atome d'azote et modifier l'inversion du cycle : ce que ne permettent pas nos conditions expérimentales. Ceci est vérifié dans les cas favorables (tableau XII), par la comparaison des spectres des monosels quaternaires N-phénylés dans l'acide trifluoroacétique et dans l'eau lourde : à la variation des déplacements chimiques près, ces spectres sont identiques.

TABLEAU XIII

pK_a DES MONOSELS
(solvant : H_2O) 

R	pK_a	ΔpK_a	$\Delta pK_a'$
cyclopentyle	4,35	0,60	1,18
cyclohexyle	4,58	0,62	1,34
cycloheptyle	4,60	0,62	1,40

$\Delta pK_a = pK_a$ $- pK_a$

$\Delta pK'_a = pK_a - pK_{a_2}{}^{+}$ 

\+ en solution dans le méthylcellosolve-eau .

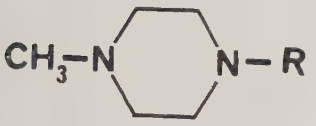
2) - *Diquaternisation des pipérazines*

a - N,N'-dialkyl pipérazines (Tableau XIV)

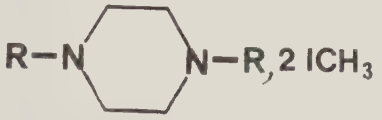
Dans tous les cas, les protons méthylènes de l'hétérocycle ne donnent qu'un seul signal à peine élargi. Par contre les protons des méthyles conduisent à trois signaux distincts : Figure 12.

TABLEAU XIV

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES DISELS QUATERNAIRES
(solvant D_2O)



2 ICH_3 Composés A
2 ICD_3 Composé A' ;
ICH_3+ICD_3 Composés A"



Composés B

Composés	R	δ (ppm)			
		Protons pipéraziniques	CH_3		
A	cyclopentyle	$4,21_8$	3,68	3,625	3,46
	cyclohexyle	4,22	3,69	$3,53_5$	3,38
	cycloheptyle	4,20	3,65	3,61	3,34
	cyclooctyle	4,14	3,59	3,54	3,26
	isobutyle	4,208	3,67	3,64	3,61
A'	cyclopentyle	4,22	3,70(54%)	3,65 (46%)	
A"	cyclopentyle	$4,21_6$	3,69	3,64	
	cyclohexyle	$4,21_6$	3,69	3,64	
	cycloheptyle	4,21	3,65	3,62	
	isobutyle	4,20	$3,66_5$	3,64	
	t.butyl(a)	4,15	3,71	3,57	
B	cyclopentyle	4,15	3,41	3,39	
	cyclohexyle	4,11	3,27		
	isobutyle	4,14	3,52		
	-id-	4,16	3,58(65%)	$3,45_5$(35%)	
	méthyle	4,14	3,56		

(a) spectre d'une grande complexité

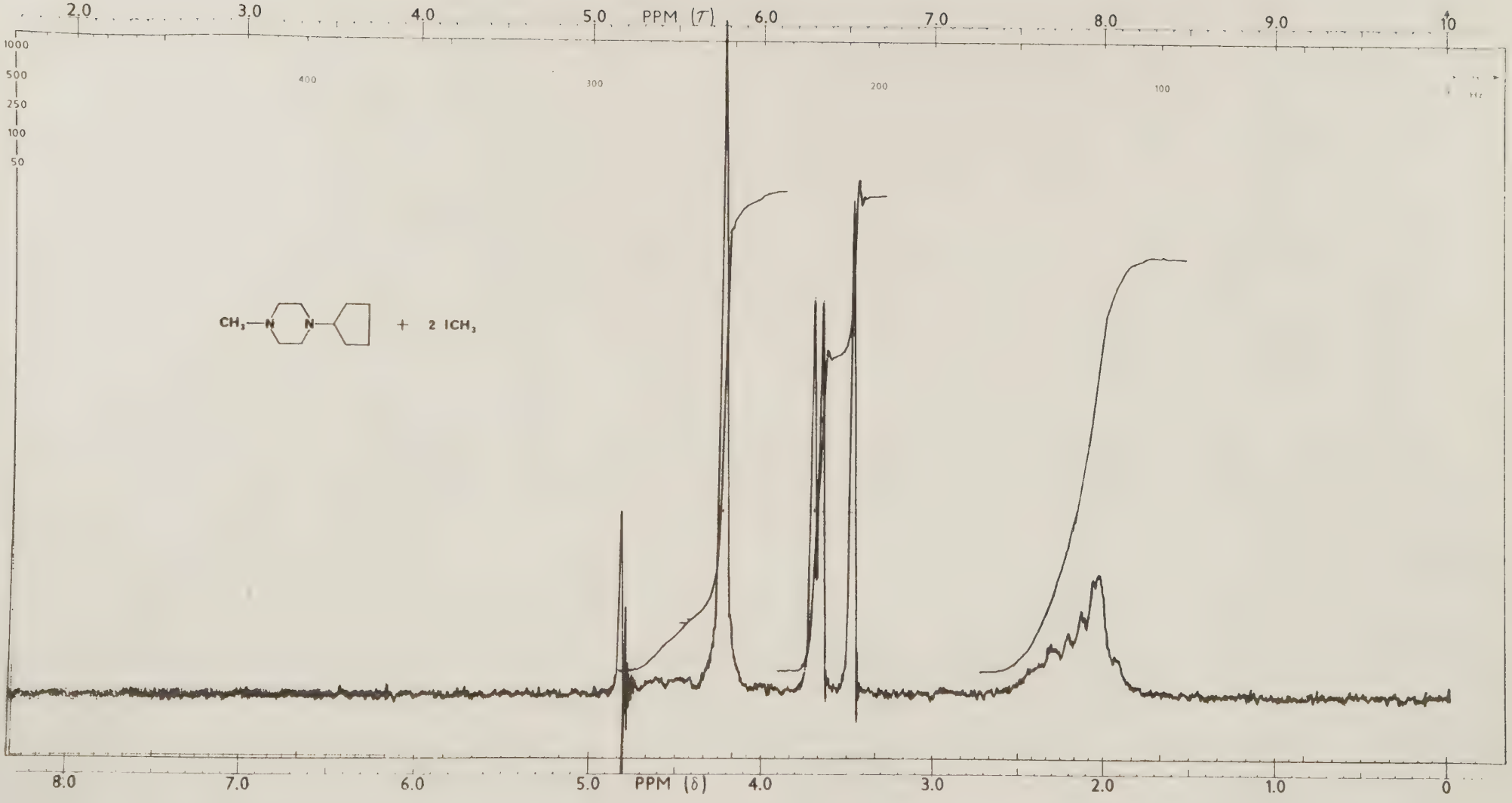
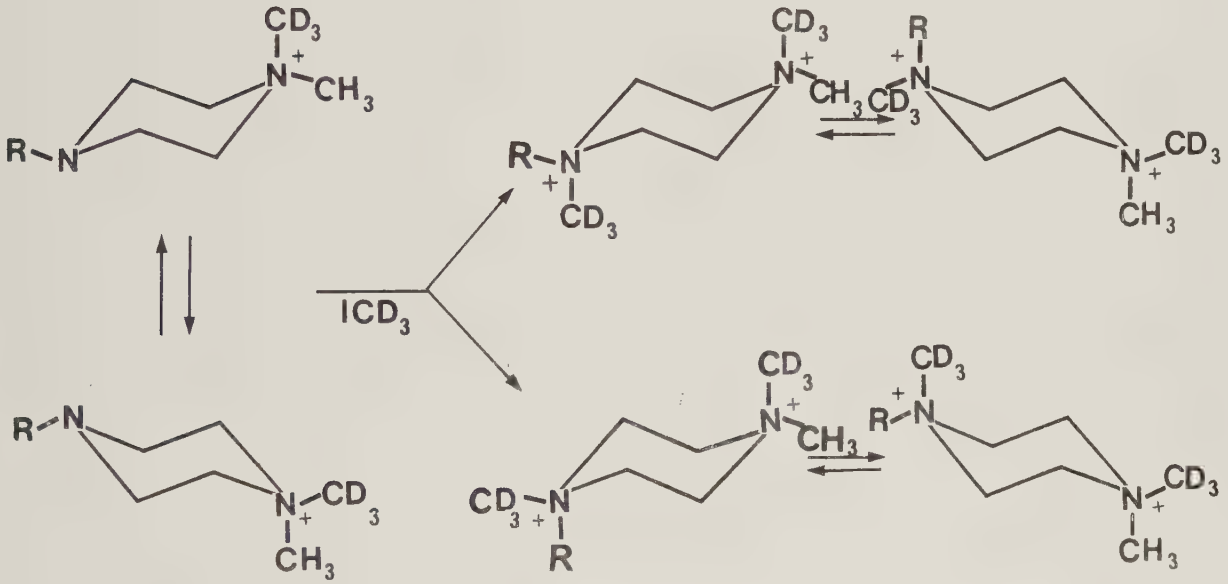


Figure 12
(Varian A 60, solvant D_2O)

Identification des signaux méthyles : détermination des pourcentages de stéréoisomères.

- L'attribution des signaux à champ fort est immédiate par comparaison des spectres des composés A, A' et A" : ils représentent les protons du CH_3 en position axiale sur l'azote portant le substituant le plus encombrant.

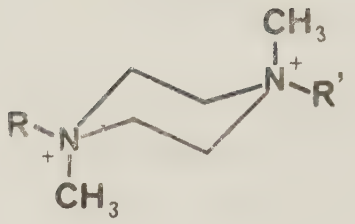
- La préparation des disels par ICD_3 ne permet pas d'indiquer le sens de l'attaque préférentielle. On peut en effet expliquer les deux signaux CH_3 observés, par les différents équilibres conformationnels représentés ci-dessous. La diquaternisation conduit à deux stéréoisomères et les deux signaux observés doivent leur correspondre :



Les proportions de ces composés peuvent être mesurées par intégration des signaux CH_3 : elles sont sensiblement voisines (54/46 par exemple pour A'), dans le cas des N-méthyl pipérazines.

Dans le cas des composés B, l'apparition dans la majorité des cas d'un seul signal à champ fort serait en faveur d'une structure à CH_3 axiaux :

+ Pour simplifier la représentation, nous adopterons momentanément l'hypothèse de formes chaises privilégiées mais nous envisagerons plus loin l'existence éventuelle de formes croisées.



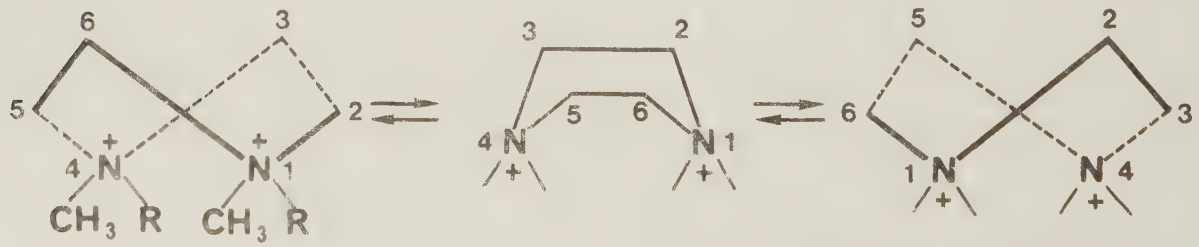
(avec R=R')

Ceci se retrouve d'ailleurs quand R ≠ R', par exemple avec la N-cyclohexyl N'-t.butyl pipérazine . Il est à remarquer que pour les composés de ce type la diquaternisation conduit après chauffage à 80°C, à l'élimination totale du groupe t.butyl . Il nous semble cependant plus vraisemblable d'adopter pour ce type de substances une forme croisée ou plus exactement une conformation préférentielle du cycle très déformée intermédiaire entre une forme chaise et une forme croisée :

Cette conformation tiendrait compte :

1°) - de l'allure des protons pipéraziniques (un seul signal élargi) incompatible avec une forme chaise pure où les protons axiaux et équatoriaux devraient être distincts, mais s'expliquant bien par l'intervention d'une forme croisée où ceux-ci sont équivalents.

L'inversion d'une telle forme est alors facile et peut se faire par "pseudorotation" de la forme twist (10).



2°) - de la possibilité dans certaines conditions expérimentales d'observer

deux signaux CH_3 (tableau XIV).

3°) - des exigences conformationnelles, tempérées cependant par la présence de charges positives en 1-4 qui tendent à augmenter la distance entre ces deux centres. (C'est la raison pour laquelle nous postulons une forme intermédiaire entre twist et chaise : cette dernière éloignant davantage les deux azotes quaternisés).

Cependant les spectres de la diisobutyl pipérazine, et de la dicyclopentyl pipérazine, présentent deux signaux CH_3 lors de la diquaternisation, tandis que celui de la N-méthyl N'-t.butyl pipérazine diquaternisée, en présente trois.

Origine des trois signaux méthyles des N-méthyl pipérazines diquaternisés

L'hypothèse précédente, étendue aux composés de la classe A permet d'expliquer également l'écart observé entre les signaux. La figure 13 montre que l'écart entre deux méthyles géminés d'un atome quaternisé est variable. Il doit représenter la différence de géométrie due aux effets différents des substituants du deuxième atome d'azote, cette géométrie étant intermédiaire entre une forme chaise (à groupements CH_3 axiaux) et une forme twistée. Des essais à températures croissantes (jusqu'à 100°C) n'ayant montré aucune variation, ceux-ci sont davantage en faveur d'une forme flexible prédominante.

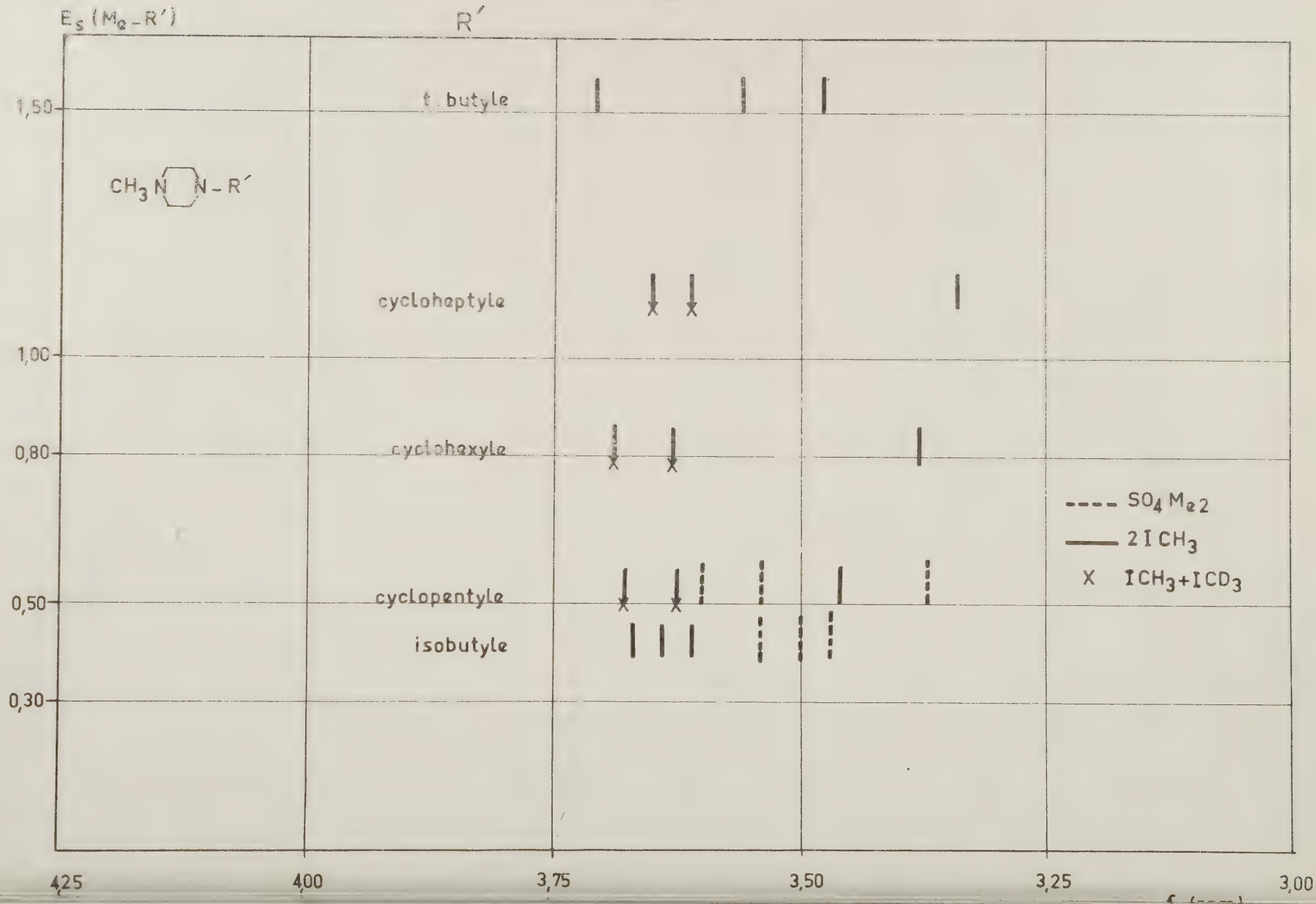
Toutes ces remarques permettent également d'expliquer les trois signaux CH_3 des composés A : deux CH_3 axiaux ou quasi axiaux sont distincts du fait de leur environnement différent, le troisième parce qu'il est de configuration différente : équatoriale ou mieux quasi équatoriale.

3 - *Quaternisation des énamines*

En raison du caractère conjugué des énamines, le problème de leur alkylation par les halogénures d'alkyles a été longuement étudié.

En 1969, E. ELKIK (30) a montré de façon très claire, que l'alkylation des aldoénamines conduit en premier lieu au dérivé N-alkylé, celui-ci pouvant être isomérisé en composé C-alkylé par simple chauffage. Ce résultat, et les observations de G. STORK (31) sur les cétoénamines, suggèrent qu'avec des amino-énamines (comme les énamines des pipérazines) l'alkylation aura lieu d'abord sur l'atome d'azote le plus nucléophile. Ainsi, il sera possible de comparer directement le caractère nucléophile d'une énamine à celui de l'amine tertiaire saturée résultant

Fig. 13


Es (Me-R')
R'
1,50
1,00
0,80
0,50
0,30
CH3 N N-R'
t. butyle
cycloheptyle
cyclohexyle
cyclopentyle
isobutyle
---- SO4 Me2
—— 2 I CH3
X ICH3+ICD3
4,25
4,00
3,75
3,50
3,25
3,00

de son hydrogénation.

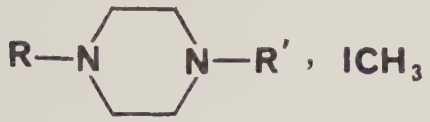
A cet effet, nous avons choisi trois énamines de caractéristiques différentes que nous avons successivement mono et diquaternisées.

1°) - *Monoquaternisation des énamines*

Le tableau XV rassemble les caractéristiques spectrales des monosels préparés :

TABLEAU XV

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES ENAMINES MONOQUATERNISEES



solvant : DMSO d_6
Référence interne : TMS

R	R'	Enamine N°(a)	δ(ppm)			
			= CH (sel)	= CH (énamine)	N^+-CH_3	$N-CH_3$ (énamine)
CH_3	cyclohexène-1 yl	3	4,74	4,67	3,25(b)	2,29
	isobutène-1 yl	15	5,49	5,35	3,24(b)	2,27
cyclo-hexyle	cyclohexène-1 yl	26	3,89	4,64	3,08	

(a) les numéros correspondent à la numérotation générale des énamines de la première partie.

(b) un seul signal CH_3

Les résultats précédents concernant les pipérazines saturées permettent d'interprêter les chiffres rapportés dans le tableau XV : En effet, nous avons vu que de façon générale seuls les protons en α de l'azote quaternisé sont déplacés sous l'action des réactifs alkylants. On peut donc conclure directement que la quaternisation des énamines 3 et 15 débute du côté $N-CH_3$ et non sur l'énamine.

Le problème est plus complexe pour l'énamine 26 où la monoquaternisation provoque un déplacement marqué du proton éthylénique. Ce déplacement peut être attribué :

- soit à une N-alkylation sur l'azote de la fonction énamine,

- soit à une différence d'environnement du proton éthylénique : différence qui n'apparait pas sur les composés 3 et 15 où R = CH_3.

Cette dernière hypothèse est la plus plausible étant donné :

1°) - que le déplacement chimique des protons du groupe $\overset{+}{N}-CH_3$ est du même ordre de grandeur que celui du même groupe dans un composé voisin (tableau XII)

2°) - Que l'analyse chromatographique des produits d'hydrolyse des énamines monoquaternisées révèle la présence :

- pour le composé 15, d'isobutyraldéhyde;
- pour les deux autres composés 3 et 26 , exclusivement de la cyclohexanone sans aucune trace de méthyl-2 cyclohexanone.

Rappelons en effet que M.E. KUEHNE (32) a montré que même à température ordinaire les produits de N-alkylation des énamines étaient accompagnés dans tous les cas des isomères C-alkylés. Dans l'éventualité d'une N-alkylation des énamines précédentes il devrait y avoir aussi des produits C-alkylés et l'hydrolyse devrait révéler la formation de méthyl-2 cyclohexanone.

2°) - *Diquaternisation des énamines*

La diquaternisation confirme les hypothèses précédentes. En effet, on peut voir sur le tableau XVI le fort déplacement du proton éthylénique lors de la quaternisation de l'énamine, ce qui est en bon accord avec les résultats déjà rapportés pour ce type de protons (30).

De plus, l'hydrolyse des produits est accompagnée de la formation de méthyl-2 cyclohexanone.

TABLEAU XVI

SPECTROGRAPHIE DE RMN DES ENAMINES DIQUATERNISEES ET NATURE DES PRODUITS D'HYDROLYSE

Enamine N°	= CH(D_2O) δ(ppm)	Produits d'hydrolyse	
		% cyclohexanone	% méthyl-2 cyclohexanone
3	6,61	60	35
26	6,65	62	33

Il est à remarquer cependant que la C-alkylation est ici peu importante. Ceci est conforme aux travaux de STORK (31) sur les énamines cycliques où les meilleurs rapports de C-alkylation sont obtenus avec des cycles à 5 et 7 chainons

CONCLUSION

L'utilisation du modèle pipérazinique pour l'étude de la nucléophilie comparée des énamines et des amines tertiaires est donc très prometteuse. Les premiers résultats que nous avons obtenus montrent que l'hétéroatome le plus réactif vis à vis de l'iodure de méthyle est celui dont le doublet n'est pas conjugué et donc, qu'à des facteurs stériques identiques, la nucléophilie des énamines serait moins importante que celle des amines saturées correspondantes.

Il est bien entendu que pour être complet un tel travail suppose l'utilisation de réactifs d'alkylation plus mous ou plus durs que celui formé par ICH_3. De même, la protonation exige la mise au point d'un programme complet d'étude des systèmes de protons du cycle pipérazinique. Cependant l'ensemble de nos résultats laisse prévoir que le modèle choisi permettra d'apporter quelques éléments nouveaux dans ce domaine si longtemps controversé de la réactivité des énamines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les monoiodométhylates (d'un grand nombre de pipérazines que nous venons de décrire) sont préparés selon le procédé général suivant : une quantité équimoléculaire de pipérazine et d'iodure de méthyle fraichement distillé et conservé sur mercure, sont mis en présence à température ordinaire dans un solvant non polaire (hexane par exemple) :dans ces conditions expérimentales avec les pipérazines N,N'-disubstituées aliphatiques seul le monosel est obtenu.

Le sel monoquaternisé est aussi préparé en utilisant des quantités équimoléculaires d'énamine 3 et d'iodure de méthyle dans l'acétonitrile, le mélange étant effectué à 0°C.

Remarquons que les sels préparés avec le sulfate de méthyle sont plus facilement solubles que ceux préparés avec l'iodure de méthyle.

Sels monoquaternaires :

A une solution de N-méthyl N'-cyclopentyl pipérazine (6.10^{-3} mole dans 5 cm^3 d'hexane anhydre) est ajoutée lentement une solution d'iodure de méthyle (6.10^{-3} mole dans 5 cm^3 d'hexane) : l'ampoule est scellée et abandonnée à la température ordinaire pendant 48 heures.

Les spectres de RMN sont effectués dans l'eau lourde sur le produit brut ou après une première recristallisation dans l'éthanol : la référence utilisée étant le signal de l'eau.

D'une façon générale, les monosels sont des produits cristallisés dont le point de fusion avec ou sans décomposition est compris entre 212 et 220°C, seul le monosel de l'énamine 13 présente un point de fusion de 265° à 270°C avec décomposition.

Dans le cas des N-phényl pipérazines la préparation est identique, mais l'acétonitrile est utilisé comme solvant : les points de fusion sont ici compris entre 170 et 175°C.

Sels diquaternaires

Ces sels sont préparés par mélange d'un net excès d'iodure de méthyle avec l'amine dans un solvant polaire (CH_3CN). On chauffe à 50-60°C pendant 48 heures.

Les sels ainsi obtenus présentent des points de fusion avec décomposition compris entre 218 et 250°C.

Iodométhylates deutériés : ceux-ci sont préparés par réaction de ICD_3 sur les monosels : les produits bruts sont étudiés en solution dans l'eau lourde.

Détermination du pK_a apparent de monosels

Une solution aqueuse à $3,6.10^{-3}$ mole de monoiodométhylate est dosée par HCl N/10. Les pK_a donnés ici correspondent au pH à 1/2 neutralisation.

Cette méthode nous a permis de vérifier la pureté des sels : dans tous les cas les valeurs obtenues pour les volumes de réactifs à la neutralisation sont en bon accord (à $\pm$ 0,5%) avec celles attendues pour le dosage d'une seule fonction amine tertiaire.

BIBLIOGRAPHIE des chapitres II et III de la IIIème Partie

1) - E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, G.A. MORRISON "Conformational Analysis", Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y. , 1966

2) - J.B. LAMBERT, R.G. KESKE, R.E. CARHART, A.P. JOVANOVICH, J.amer.chem. Soc., 1967, 89, p. 3761

3) - J.L. SUDMEIER, J. phys. Chem., 1968, 72, 7, 2344

4) - J.B. LAMBERT, D.S. BAILEY, B.F. MICHEL, Tetrahedron Letters, 1970, p. 691-694

5) - G.J. KARABATSOS, G.C. SONNICHSEN, N. HSI, D.J. FENOGLIO, J.amer.chem. Soc., 1967, 89, 5067

6) - R.A. SPRAGG, J.chem.Soc. , (B) 1968, 1128

7) - R.K. HARRIS, R.A. SPRAGG, J. chem. Soc., (B) 1968, 684

8) - R.G. LETT, L. PETRAKIS, A.F. ELLIS, R.K. JENSEN, J. phys. Chem., 1970, 74, 2816

9) - M.L. STIEN, R. OTTINGER, J. REISSE, G. CHIURDOGLU, Tetrahedron Letters, 1968, 1521-1524.

10) - Mme Y. MARTINET, Thèse Doctorat 3° cycle, Grenoble 1969

11) - S. WOLFE, J.R. CAMPBELL, Chemical communications, 1967, 872

12) - A. VERDIER, Thèse Doctorat d'Etat, Toulouse, 1966, p. 42

13) - H. MAZARGUIL et A. LATTES, Tetrahedron Letters, 1971, 15, 975

14) - W. SIMON, G.H. LISSY, A. MORIKOFER et E. HEILBRONNER "Scheinbare dissociations constanten" Juris, Verlag. Zürich, 1959

15) - R.F. BATES, J. phys. Chem., 1968, 72, 2081

16) - J.P. MAZALEYRAT, Thèse de Spécialité, Paris, 1969

17) - Y. LACROIX, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 892

18) - R.G. BATES, J. Res. NBS, 1962, n° 2, 66A, 179-184

19) - G. GELBART et P. RUMPF, Bull. Soc. Chim., 1966, p. 2639-2646

20) - J.P. CALMON, Thèse Doctorat Etat, Toulouse, 1967

21) - H.O. HOUSE, C.G. PITT, J.org.Chem. , 1966, p. 1062 , H.O. HOUSE, B.A. TEFERTILLER id. p. 1068, ; H.O. HOUSE, B.A. TEFERTILLER et C.G. PITT, id. p. 1073

22) - A.F. CASY, A.H. BECKETT, M.A. IORIO, Tetrahedron, 1966, 22, 2751

23) - D.R. BROWN, R. LYGO, J. Mc. KENNA, J.M. Mc KENNA, B.G. HUTLEY, J.chem. Soc. (B), 1967, p. 1184

24) - Yutaka KAWAJOE et Mitsuhiro TSUDA Chem. Pharm. Bull. Japan, 1967, 15 1405-1410

25) - A. T. BOTTINI, M.K. O'RELL, Tetrahedron Letters, 1967, p. 423-428

26)- W. FEDELI, R.A.Y. JONES, A.R. KATRITZKY, F. MAZZA, P.G. MENTE, A. VACIAGO Lincei - Rend. Sc. fis. Mat. e mat. vol. XLVI, 1969, 46, n° 5, p. 733

27)- J.L. IMBACH, A.R. KATRITZKY et R.A.KOLINSKI, J.chem.Soc. (B), 1966, p. 556

28)- Peter R. WELLS, Chem. Rev., 1963, 63, p. 171

29)- Ionization constants of acids and Bases Albert and Serjeant Methuen and Co. New York, 1962

30)- E. ELKIK, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 903

31)- G. STORK , A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SMUSZKOVICZ, R. TERREL, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 207

32)- M.E. KUEHNE et T. GARBACIK, J. org. Chem., 1970, 35, n° 5, p. 1555

CONCLUSION

Au cours de ce travail, la synthèse et l'étude en spectrographie IR et de RMN d'énamines des N-méthyl et N-phényl pipérazines ont été réalisées. Les énamines des cétones cycliques, ont été préparées ainsi que celles de l'isobutyraldéhyde. Avec des cétones cycliques dissymétriques, la présence de deux isomères a été mise en évidence ainsi que l'isomérisation thermique de l'isomère le plus substitué en l'isomère le moins substitué.

Nous avons pu montrer que cette isomérisation est rapide si le milieu est fortement acide : elle est d'autant plus défavorisée que le milieu est plus basique. De plus, les solvants non acides de fortes constantes diélectriques sont favorables à une isomérisation rapide. Un phénomène remarquable est l'arrêt de l'isomérisation par l'alcool méthylique.

Les facteurs stéréoélectroniques interviennent aussi sur les proportions d'isomères ; on obtient ainsi :
- l'oléfine la plus substituée si le doublet de l'azote ne se conjugue pas ;
- l'oléfine la moins substituée si la conjugaison est maximum ;
- le mélange des 2 si l'encombrement stérique a moins d'importance.

L'action des réactifs électrophiles conduit aux dérivés habituels de ce type de réactions. Il a pu être montré de plus que, contrairement à ce qui avait été préalablement rapporté, l'action de l'isocyanate de phényle se manifeste tout d'abord par la formation du produit substitué en position 6. C'est l'isomérisation de celui-ci qui est responsable de la présence ultérieure du produit substitué en 2.

L'isolement, dans un cas, d'une sulfone non cyclique nous permet de penser qu'un double mécanisme intervient dans l'action de l'acide méthane sulfonique: par sulfène (concerté), et ionique, par passage par un zwitterion.

Les aminodiènes préparés avec les mêmes amines secondaires et des cétones éthyléniques cycliques, sont constitués de deux ou trois isomères : diènes exo et endocycliques (conjugué et conjugué-croisé). Les proportions des différentes formes isomères des aminodiènes de l'isophorone varient en fonction du solvant et du temps. L'isomérisation est acido- catalysée mais, à l'inverse des énamines de la méthyl-2 cyclohexanone, les aminodiènes s'isomérisent même en présence de base : le processus est alors beaucoup plus lent.

La vitesse d'équilibration est l'un des facteurs des réactions d'échange deutérié qui ne s'effectuent pas de la même façon suivant les réactifs utilisés. Les autres facteurs -densités de charge, géométrie, réactivités différentes des formes isomères en équilibre- conditionnent également cette orientation : la forme conjuguée-croisée présentant ici une réactivité particulière conforme à la densité de charges.

La réactivité des aminodiènes vis à vis de l'acide méthane sulfonique s'explique, comme pour les énamines, à partir d'un processus concerté et du réarrangement d'un zwitterion intermédiaire. L'absence de produits d'addition avec la forme conjuguée-croisée des aminodiènes montre que cette forme ne possède pas de réactivité particulière contrairement à celle qu'elle présente vis à vis des échanges isotopiques. Ces deux faits sont compatibles avec le double schéma réactionnel postulé pour les énamines simples : réaction avec les réactifs électrophiles et cycloadditions, ces dernières étant d'autant plus importantes que la conjugaison est plus réduite.

L'hydrogénation par le borohydrure de sodium de mélanges d'aminodiènes isomères permet de préparer sélectivement les amines $\beta - \gamma$ insaturées correspondantes. L'hydrogénation catalytique sur catalyseur de Lindlar est moins spécifique et conduit, à côté des amines précédentes, à de fortes proportions d'énamines et aux produits d'hydrogénation totale.

L'hydrogénation totale d'aminodiènes de la triméthyl-3,4,4, cyclopentène-2 one, et celle d'amines $\beta - \gamma$ insaturées résultant de la réduction partielle des précédentes, conduisent à des produits différents : chaque type de composés donnent de manière spécifique l'un des deux diastéréoisomères attendus. Des considérations stériques à partir des énamines ou des amines $\beta - \gamma$ éthyléniques suffisent à expliquer cette spécificité.

Les mêmes composés fonctionnels préparés à partir de l'isophorone sont réduits seulement de façon stéréosélective. On observe dans tous les cas la formation des deux diastéréoisomères dont les pourcentages différents s'expliquent par l'équilibre qui existe entre les formes isomères des aminodiènes et par les critères imposés par la géométrie des énamines et des amines $\beta - \gamma$ insaturées.

L'étude conformationnelle préalable des composés N,N'disubstitués saturés des pipérazines a permis d'entrevoir la possibilité d'utilisation du modèle pipérazinique pour l'étude de la nucléophilie comparée des énamines et des

amines tertiaires. Nos résultats relatifs à la quaternisation par l'iodure de méthyle montrent, qu'à des facteurs stériques identiques, la nucléophilie des énamines serait moins importante que celle des amines saturées correspondantes.